

Aus der Medizinischen Klinik III – Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin  
des Zentrums für Innere Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Junghanß

(Themenvergeber: Priv.-Doz. Dr. med. Inken Hilgendorf)

**Prophylaxe**  
**der Graft-versus-Host-Erkrankung:**  
**Cyclosporin A in Kombination mit Methotrexat oder**  
**mit Mycophenolat-Mofetil – eine vergleichende Analyse**

---

**Inauguraldissertation**  
**zur Erlangung des akademischen Grades**  
**Doktor der Medizin**  
**der Universitätsmedizin Rostock**

**vorgelegt von**

**Maximilian Dübbers**

**Rostock, Juli 2017**

**Dekan:** Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

**1. Gutachter:** PD. Dr. med. Inken Hilgendorf, Universitätsklinikum Jena, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie

**2. Gutachter:** Prof. Dr. med. William Krüger, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C, Hämatologie und Onkologie, Transplantationszentrum, Palliativmedizin

**3. Gutachter:** Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Drewelow, Universitätsmedizin Rostock, Direktor des Instituts für Klinische Pharmakologie

**Datum der Einreichung:** 21.07.2017

**Datum der Verteidigung:** 03.04.2018

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Tabellenverzeichnis .....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Hämatopoetische Stammzelltransplantation .....	1
1.2 Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung.....	3
1.2.1 Pathophysiologie der akuten Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung .....	3
1.2.2 Klinik der akuten Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung .....	5
1.2.3 Pathophysiologie der chronischen Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung.....	6
1.2.4 Klinik der chronischen Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung.....	8
1.3 Immunsuppression und allogene Stammzelltransplantation .....	8
1.4 Prophylaxe der akuten Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung.....	9
1.4.1 Eigenschaften von Cyclosporin A .....	10
1.4.2 Eigenschaften von Methotrexat.....	10
1.4.3 Eigenschaften von Mycophenolat-Mofetil .....	12
1.5 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit .....	14
2 Material und Methoden .....	15
2.1 Patientenkollektiv .....	15
2.2 Datenerfassung .....	15
2.3 Allogene Stammzelltransplantation .....	15
2.3.1 Spenderauswahl.....	15
2.3.2 Cytomegalievirus .....	15
2.3.3 Konditionierungstherapie.....	16
2.3.4 Prophylaxe einer Graft-versus-Host-Disease .....	16
2.4 Akute und chronische GvHD .....	16
2.5 Überleben .....	17
2.6 Auswertung und Statistik .....	18
2.7 Berechnung der Therapiekosten.....	19

---

2.8 Ausschlusskriterien.....	20
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Patientenkollektiv.....	21
3.2 Akute Graft-versus-Host-Erkrankung.....	24
3.2.1 Auftreten der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung.....	24
3.2.2 Schweregrade der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung.....	24
3.2.3 Steroidrefraktärität bei akuter Graft-versus-Host-Erkrankung.....	29
3.3 Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung.....	29
3.3.1 Auftreten der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung.....	29
3.3.2 Schweregrade der cGvHD.....	31
3.4 Cytomegalievirus.....	32
3.5 berleben.....	34
3.5.1 Gesamtüberleben.....	34
3.5.2 Ereignisfreies berleben.....	36
3.5.3 Rezidivfreies berleben.....	38
3.5.4 Nicht-rezidivbedingte Mortalität.....	40
3.5.5 Todesursachen.....	42
3.5.6 Bestimmung von Einflussgroen.....	43
3.6 Therapiekosten im Vergleich.....	45
4 Diskussion.....	46
4.1 Vergleichsstudien.....	47
4.2 Akute Graft-versus-Host-Erkrankung.....	48
4.2.1 Auftreten der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung.....	48
4.2.2 Schweregrade der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung.....	50
4.2.3 Organmanifestationen der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung.....	52
4.3 Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung.....	53
4.3.1 Auftreten der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung.....	53
4.3.2 Schweregrade der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung.....	54
4.4 Cytomegalievirus.....	55
4.5 berleben.....	57

---

4.5.1 Gesamtüberleben .....	57
4.5.2 Nicht-rezidivbedingte Mortalität .....	58
4.5.3 Rezidivfreies Überleben .....	59
4.6 Therapiekosten im Vergleich .....	60
4.7 Methodenkritik .....	61
5 Zusammenfassung .....	62
6 Thesen .....	64
7 Literatur .....	65
8 Anhang .....	73
9 Danksagung .....	85
10 Lebenslauf .....	86
11 Selbständigkeitserklärung .....	87

**Abkürzungsverzeichnis**

aGvHD	akute Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung = <i>acute graft-versus-host disease</i>
allo-HSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AP	Alkalische Phosphatase
APZ	Antigen-präsentierende Zelle
ATG	Antithymozytenglobulin
auto-HSZT	autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation
cGvHD	chronische Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung = <i>chronic graft-versus-host disease</i>
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CSA	Cyclosporin A
DLI	Spenderlymphozyten-Transfusion = <i>donor lymphocyte infusion</i>
EBMT	Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmark-transplantationen = <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>
EFS	Ereignisfreies Überleben = <i>event-free survival</i>
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor = <i>granulocyte-colony-stimulating factor</i>
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GvHD	Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung = <i>graft-versus-host disease</i>
GvL-Effekt	Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt = <i>graft-versus-leukemia effect</i>
HG	Hauptgruppe
HLA	humanes Leukozytenantigen
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HvGR	Wirt-gegen-Transplantat-Reaktion = <i>Host-versus-graft reaction</i>
IBMTR	Internationales Knochenmarkstransplantationsregister = <i>International Bone Marrow Transplant Registry</i>
IQR	Interquartilabstand = <i>Interquartile Range</i>
k. A.	keine Angaben

---

KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation = <i>Bone Marrow Transplantation</i>
KOF	Körperoberfläche
MMF	Mycophenolat-Mofetil
misMUD	HLA-inkompatibler Fremdspender = <i>mismatched unrelated donor</i>
MPA	Mycophenolsäure = <i>mycophenolate acid</i>
MRD	HLA-kompatibler Familienspender = <i>matched related donor</i>
MTX	Methotrexat
MUD	HLA-kompatibler Fremdspender = <i>matched unrelated donor</i>
MAC	myeloablative Konditionierung = <i>myeloablative conditioning</i>
n. b.	nicht berechenbar
NIH	Nationales Gesundheitsinstitut der USA = <i>National Institute of Health</i>
NMAC	nicht-myeloablative Konditionierung = <i>non-myeloablative conditioning</i>
NRM	Nicht-rezidivbedingte Mortalität = <i>non-relapse mortality</i>
OS	Gesamtüberleben = <i>overall survival</i>
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
QoL	Lebensqualität = <i>Quality of Life</i>
RFS	Rezidivfreies Überleben = <i>relapse-free survival</i>
RIC	toxizitätsreduzierte Konditionierung = <i>reduced intensity conditioning</i>
Tac	Tacrolimus
TBI	Ganzkörperbestrahlung = <i>total body irradiation</i>
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
TRM	transplantationsassoziierte Mortalität = <i>transplant-related mortality</i>
UG	Untergruppe
ÜR	Überlebensrate

---

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Entwicklung der Fallzahlen allogener Stammzelltransplantationen.....	1
Abbildung 2: Pathophysiologische Vorgänge bei der Entwicklung der akuten GvHD.....	4
Abbildung 3: Pathophysiologie der chronischen GvHD .....	7
Abbildung 4: Chemische Struktur von Cyclosporin A.....	10
Abbildung 5: Chemische Struktur von MTX sowie Unterschiede zur Folsäure .....	11
Abbildung 6: Chemische Struktur und Aktivierung von MMF zur Mycophenolsäure.....	13
Abbildung 7: Anteil von Patienten mit steroidrefraktärer aGvHD im Gruppenvergleich .....	29
Abbildung 8: Schweregrade der cGvHD.....	31
Abbildung 9: CMV-Aktivierungen im Gruppenvergleich .....	32
Abbildungen 10 a und b: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens.....	35
Abbildungen 11 a und b: Kaplan-Meier-Kurven des ereignisfreien Überlebens.....	37
Abbildungen 12 a und b: Kaplan-Meier-Kurven des rezidivfreien Überlebens. ....	39
Abbildungen 13a und b: Kaplan-Meier-Kurven der nicht-rezidivbedingten Mortalität .....	41
Abbildung 14: Todesursachen im Gruppenvergleich .....	42



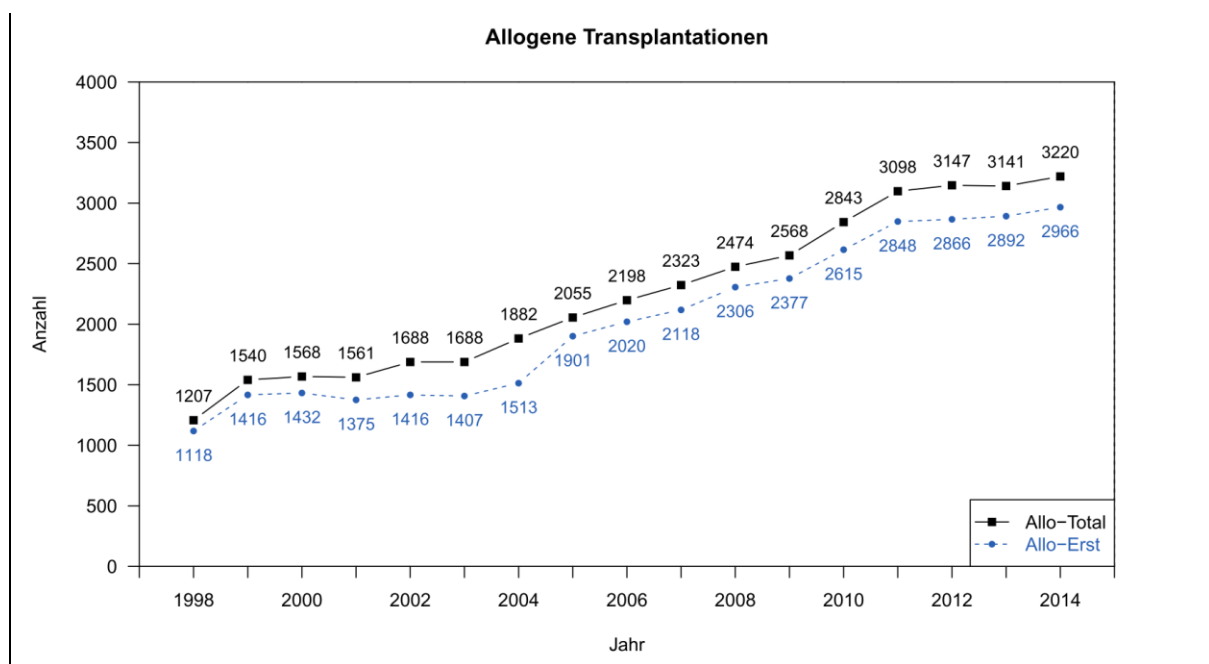
## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Organstadien der akuten GvHD .....	6
Tabelle 2: Klinische Stadien der akuten GvHD .....	6
Tabelle 3: Schweregradeinteilung der cGvHD .....	8
Tabelle 4: Übersicht zu den Patientencharakteristiken .....	23
Tabelle 5: Häufigkeit sowie medianes Auftreten der aGvHD nach allo-HSZT .....	24
Tabelle 6: Gesamtschweregrade der akuten GvHD.....	25
Tabelle 7: Anzahl und Schweregrade der Hautbeteiligung bei akuter GvHD .....	26
Tabelle 8: Anzahl und Schweregrade der Darmbeteiligung bei akuter GvHD.....	27
Tabelle 9: Anzahl und Schweregrade der Leberbeteiligung bei akuter GvHD .....	28
Tabelle 10: Inzidenz der cGvHD im Gruppenvergleich .....	30
Tabelle 11: Zuordnung des CMV-Serostatus sowie Aktivierung nach Risikogruppen .....	33
Tabelle 12: Gesamtüberlebenszeiten .....	34
Tabelle 13: Ereignisfreie Überlebenszeiten .....	36
Tabelle 14: Rezidivfreie Überlebenszeiten .....	38
Tabelle 15: Nicht-rezidivbedingte Mortalität .....	40
Tabelle 16: Zusammenfassung der Einflussgrößen des Überlebens .....	45
Tabelle 17: Vergleich der Therapiekosten .....	45
Tabelle 18: Übersicht zu den Vergleichsstudien .....	47
Anhangstabelle 1: Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 1 .....	73
Anhangstabelle 2: Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 2 .....	74
Anhangstabelle 3: Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 3 .....	75
Anhangstabelle 4: Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 4 .....	76
Anhangstabelle 5: Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 5 .....	77
Anhangstabelle 6: Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 6 .....	78
Anhangstabelle 7: Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 7 .....	79
Anhangstabelle 8: Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 8 .....	80
Anhangstabelle 9: Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 9 .....	81
Anhangstabelle 10: Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 10 .....	82
Anhangstabelle 11: Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 11 .....	83
Anhangstabelle 12: Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 12 .....	84

## 1 Einleitung

### 1.1 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) stellt heutzutage eine wichtige Therapieoption in der Behandlung einer Vielzahl von hämatologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel der akuten Leukämie dar. Die Ära der HSZT begann in den 1960er Jahren und entwickelte sich rasch von einer experimentellen Prozedur zu einer etablierten Therapiemethode. Dabei hat sich die Anzahl der behandelten Patienten bis in die 1980er Jahre bereits verzehnfacht. [1] Dieser Trend setzte sich weiter fort. So wurden beispielsweise 2014 allein in Deutschland insgesamt mehr als 3200 allogene HSZT (allo-HSZT) durchgeführt wurden (Abbildung 1). [2]



**Abbildung 1: Entwicklung der Fallzahlen allogener Stammzelltransplantationen in Deutschland [2]**

Dargestellt sind für jedes Transplantationsjahr die Anzahl der Ersttransplantationen (Allo-Erst), sowie die Gesamtzahl aller allogenen Transplantationen (Allo-Total), d.h. die Summe von Erst- bzw. Re-Transplantationen in Deutschland. [2]

Grundsätzlich wird zwischen allogener, autologer oder seltener syngener HSZT unterschieden. Bei einer autologen HSZT (auto-HSZT) werden Stammzellen vom Patienten selbst, bei einer allo-HSZT hingegen werden Stammzellen von Familien- oder Fremd Spendern verwendet. Im Falle einer syngenen HSZT werden Stammzellen von eineiigen Zwillingen genutzt. [1] Ziel aller drei Varianten ist es, primär die Dauer der Panzytopenie nach vorrangegangener Konditionierung zu verkürzen. Im Fall der allo-HSZT wird darüber hinaus auch das Immunsystem ersetzt. [3] Um dieses Ziel zu erreichen benötigt

man für eine allo-HSZT einen gesunden und passenden Spender, der hauptsächlich anhand der Kompatibilität des HLA-Systems (Humane Leukozytenantigene), der Blutgruppe, des CMV-Status (Cytomegalievirus) und des Geschlechts ausgewählt wird. [4]

Hämatopoetische Stammzellen können entweder aus dem Knochenmark, nach Mobilisierungstherapie aus dem peripheren Blut oder aus Nabelschnurblut gewonnen werden. [3] Faktoren die das Ergebnis einer HSZT beeinflussen sind die Diagnose, das Stadium und der Remissionsstatus der Erkrankung, das Alter und die Komorbiditäten des Patienten, sowie das Zeitintervall von der Diagnosestellung bis zur Transplantation. [3] Bei der allo-HSZT kommen weitere Faktoren wie z.B. die HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger hinzu. Das Gesamtrisiko wird durch Addition der einzelnen Risikofaktoren gebildet. [3]

Im Vorfeld einer HSZT erhalten die Patienten eine sogenannte Konditionierungstherapie, die entweder aus einer Kombinationschemotherapie oder aus einer Chemotherapie mit Ganzkörperbestrahlung (TBI) besteht. [5] Die Konditionierungstherapie ist erforderlich, um bei dem Patienten ein Anwachsen der Blutstammzellen des Spenders zu ermöglichen. Der „Schaffung von Raum“-Theorie nach müssen im Knochenmark erst besetzte Nischen befreit werden, bevor sich infundierte Stammzellen dort ansiedeln können. [5] Des Weiteren sollen durch die Konditionierung verbliebene Tumorzellen vernichtet werden. Die Eliminierung des patienteneigenen Immunsystems reduziert im Fall einer allo-HSZT die Gefahr einer Abstoßung des Transplantates durch den Wirt. [5] Als Folge der Konditionierungstherapie tritt eine Panzytopenie bei dem Patienten auf, deren Schweregrad von der Intensität der eingesetzten Konditionierungstherapie abhängt. [1] Die Intensität der Konditionierung reicht von nicht-myeloablativen bis hin zu myeloablativen Verfahren.

Die myeloablative Konditionierung (MAC) ist das konventionelle Verfahren und nutzt die TBI (10-12 Gy) und/oder eine Hochdosischemotherapie. Die so induzierte Panzytopenie ist in der Regel irreversibel, so dass zur Blutbildregeneration eine supportive Stammzellgabe zwingend erforderlich ist. [6] Bedingt durch die Toxizität sind MAC-Regime in der Regel auf Patienten bis zu einem Lebensalter von 50 Jahren beschränkt, da mit steigendem Alter auch die Komorbiditäten und die transplantationsassoziierte Mortalität (TRM) zunehmen. [6] Eine Vielzahl maligner hämatologischer Erkrankungen, wie zum Beispiel eine akute Leukämie oder myelodysplastische Syndrome treten jedoch häufig erst im fortgeschrittenen Lebensalter zwischen 65 und 70 Jahren auf. [7] Unter der Vorstellung durch die Reduktion der Intensität auch ältere Patienten mit Komorbiditäten durch eine allo-HSZT kurativ behandeln zu können, entwickelte man die nichtmyeloablativen (NMAC) und die intensitätsreduzierten Konditionierungsregime (RIC). [6] Während die NMAC-Regime nur eine minimale Panzytopenie hervorrufen und daher theoretisch auch ohne supportive Stammzellgabe angewendet werden können, variiert das Ausmaß der Panzytopenie unter

RIC-Regimen, weshalb sich eine HSZT anschließen muss. [6] Dieser Unterschied bedingt, dass NMAC-Regime mit der geringsten Toxizität und konsekutiv geringster TRM assoziiert sind. Allerdings ist nach NMAC mit einem höheren Rezidivrisiko zu rechnen als nach RIC. [8]

Durch eine Verringerung der Konditionierungsintensität rückt die Reduktion der Tumorlast als Therapiemechanismus in den Hintergrund. Vielmehr ist für die Heilung der Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (GvL-Effekt) verantwortlich. [6] Dieser ist eine Immunreaktion, bei der die mit dem Transplantat übertragenen Lymphozyten des Spenders die maligne entarteten Zellen im Empfängerorganismus bekämpfen. [9] Allerdings können die übertragenen Lymphozyten sich auch gegen nicht maligne Zellen des Empfängers richten und so eine Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD) auslösen. [10]

## **1.2 Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung**

Die GvHD stellt die häufigste Komplikation nach allo-HSZT dar. In Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der Reaktion bedarf sie einer immunsuppressiven Therapie und kann mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergehen. [11] Die Herausforderung besteht darin, die Balance zwischen dem Verhindern einer schweren GvHD einerseits und Erhalt des GvL-Effektes andererseits zu finden. [10]

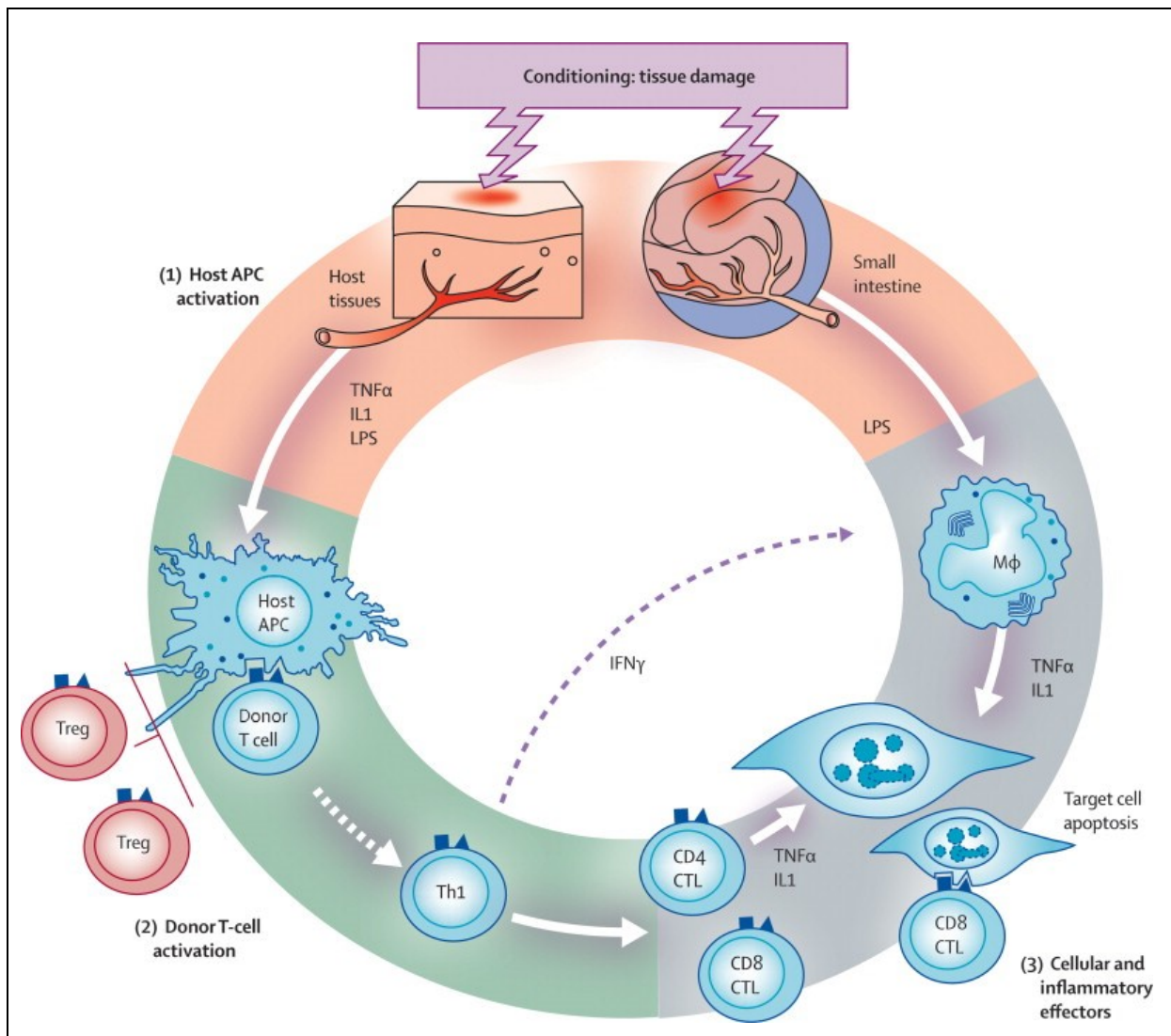
Während sich die klassische akute GvHD (aGvHD) gewöhnlich innerhalb der ersten 100 Tage nach allo-HSZT manifestiert, treten Zeichen der chronischen GvHD (cGvHD) meist erst danach auf. Weitere Varianten sind die späte aGvHD (late onset GvHD), welche sich nach mehr als 100 Tagen nach Transplantation manifestiert, sowie das Overlap-Syndrom, eine Mischform aus akuter und chronischer GvHD. [12]

### **1.2.1 Pathophysiologie der akuten Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung**

Der aGvHD liegen multiple Wechselwirkungen zwischen den antigenpräsentierenden Zellen (APZ) des Empfängers und den T-Lymphozyten des Stammzellspenders zugrunde. [10] Zur Pathophysiologie formulierte Billingham drei Kriterien, die für die Entstehung einer GvHD erfüllt sein müssen: [13]

1. Das Transplantat muss immunkompetente Zellen beinhalten.
2. Der Empfänger muss Oberflächenantigene exprimieren, die den Spenderzellen unbekannt sind.
3. Der Patient muss außerstande sein die Spenderzellen durch eine effektive Immunreaktion zu eliminieren.

Bei einer aGvHD reagieren die Spender-T-Zellen mit den Minor- bzw Major-Histokompatibilitätskomplexen des Empfängers. [14] Über einen dreiphasigen Ablauf, der in Abbildung 2 dargestellt ist, kommt es dann zur Entstehung der aGvHD. [14]



**Abbildung 2: Pathophysiologische Vorgänge bei der Entwicklung der akuten GvHD [14]**

Dargestellt sind die drei Phasen der Entstehung einer aGvHD [14]: 1. Freisetzung von Mediatoren und Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen (APZ) des Empfängers durch die Konditionierungstherapie. 2. Antigenpräsentation und Aktivierung alloreaktiver Spender-T-Lymphozyten. 3. Interaktion von T-Lymphozyten, Makrophagen, Natürlichen Killerzellen, sowie inflammatorischen Mediatoren (z.B.  $\text{TNF}\alpha$ ) mit dem Zielgewebe.

Zuerst tritt in Folge der Konditionierungstherapie eine Schädigung von Geweben des Empfängers ein, die mit einer vermehrten Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen (z.B. Tumornekrosefaktor  $\alpha$  ( $\text{TNF}\alpha$ ), Interleukin 1 und 6) einhergeht. Diese proinflammatorischen Zytokine können Antigen-präsentierende Zellen des Empfängers aktivieren. Anschließend werden von den APZ ausgehend Spender-T-Lymphozyten aktiviert und zur Proliferation angeregt. Diese werden nach Differenzierung in CD4 positive T-

Helferzellen und CD8 positive T-Effektorzellen in die Blutbahn ausgeschwemmt. Letztlich reagieren zelluläre Mediatoren (T-Lymphozyten, Natürliche Killerzellen und Makrophagen) mit den Zellen der Haut, der Leber und des Gastrointestinaltraktes (GI-Trakt) des Empfängers und induzieren zusammen mit inflammatorischen Mediatoren (wie TNF $\alpha$ , Interferon  $\gamma$ , Interleukin 1) die Apoptose der betroffenen Zellen. Dies führt zum klinischen Bild der aGvHD. [14] Kürzlich erschienene Untersuchungen deuten darüber hinaus auf einen Zusammenhang zwischen gestörtem Microbiom und dem Auftreten einer aGvHD hin. [15]

### **1.2.2 Klinik der akuten Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung**

Circa 40-60% aller Patienten erkranken nach allo-HSZT an einer aGvHD. [16] Eine aGvHD wird durch unverwandte bzw. HLA-mismatch Stammzellspenden, durch Verwendung von MAC gegenüber RIC und NMAC, sowie Geschlechtsunterschieden zwischen Spender und Empfänger begünstigt. Bei der Konstellation von einem weiblichen Spender und einem männlichen Empfänger besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer aGvHD. [14, 17–20]

Tritt eine aGvHD auf, dann erfolgt die Einteilung in Schweregrade je nach betroffenem Organsystem und klinischer Ausprägung wie in Tabelle 1 dargestellt. [21, 22] Entsprechend der Schweregradbeurteilung der einzelnen Organsysteme wird anhand der in Tabelle 2 aufgeführten Glucksberg-Klassifikation die Zuordnung zu einem Gesamtschweregrad festgelegt. [21, 22] Die aGvHD manifestiert sich insbesondere an der Haut, dem Darm und/oder der Leber des Transplantatempfängers. [14, 23] Hinsichtlich der Frequenz eines Organbefalles konnte in einer retrospektiven Datenerhebung an 740 Patienten mit aGvHD eine Hautbeteiligung bei 81%, eine Darmbeteiligung bei 54% und eine Leber-GvHD bei 50% der Patienten nachgewiesen werden. [23]

Klinisch kann sich die Hautbeteiligung in einem feinfleckigen, nicht erhabenen Exanthem mit oder ohne Pruritus, sowie durch das Auftreten von Plantar- bzw. Palmarerythemen äußern. Im Falle einer Progression der aGvHD sind eine zunehmende Erythrodermie, sowie eine Desquamation der Epidermis mit Blasenbildung möglich. [24]

Eine Beteiligung des GI-Traktes ist in der Regel durch wässrige, voluminöse Diarrhoen, welche bei fortschreitender aGvHD blutig werden können, gekennzeichnet. Ursächlich ist eine Apoptose der Enterozyten. In der Folge kann durch den Zusammenbruch der Darmbarriere ein erheblicher enteraler Eiweißverlust auftreten. Zudem sind bei einer Darm-GvHD Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen und Gewichtsverlust möglich. [14, 24]

Die aGvHD der Leber äußert sich in der Regel in einer progredienten Cholestase mit zunehmendem Ikterus. Des Weiteren sind auch hepatitische Verläufe mit primärer Transaminasenerhöhung möglich. [24]

Zur Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose der aGvHD empfiehlt sich eine Biopsie mit anschließender histologischer Aufarbeitung. Hintergrund ist, dass die genannten Symptome nicht spezifisch für eine aGvHD sind und somit differentialdiagnostisch auch Infektionen oder allergische bzw. toxische Reaktionen als Ursache in Betracht kommen. [25, 26]

	Stadium 0	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
<b>Haut</b>	kein Exanthem	Erythem <25% KOF	Erythem 25 – 50% der KOF	generalisiertes Erythem	generalisiertes Erythem mit Blasenbildung und Desquamation
<b>Darm</b>	Diarrhoe <500ml/Tag	Diarrhoe 500 - 1000ml/Tag	Diarrhoe 1000 – 1500 ml/Tag	Diarrhoe 1500-2000 ml/Tag	Diarrhoe >2000 ml/Tag oder „akutes Abdomen“ mit oder ohne paralytischem Ileus
<b>Leber</b>	Bilirubin <34µmol/l AP <550 U/l	Bilirubin 34 – 50 µmol/l AP ≥ 550 U/l i.S. in 2 Proben	Bilirubin 51-102 µmol/l	Bilirubin 103 – 255µmol/l	Bilirubin >255µmol/l

**Tabelle 1: Organstadien der akuten GvHD (modifiziert nach 21)**

KOF: Körperoberfläche, AP: Alkalische Phosphatase

Grad	Haut	Leber	Darm
<b>0</b>	Stadium 0	Stadium 0	Stadium 0
<b>I</b>	Stadium 1-2	Stadium 0	Stadium 0
<b>II</b>	Stadium 3, oder	Stadium 1, oder	Stadium 1
<b>III</b>	-	Stadium 2-3, oder	Stadium 2-3
<b>IV</b>	Stadium 4, oder	Stadium 4, oder	Stadium 4

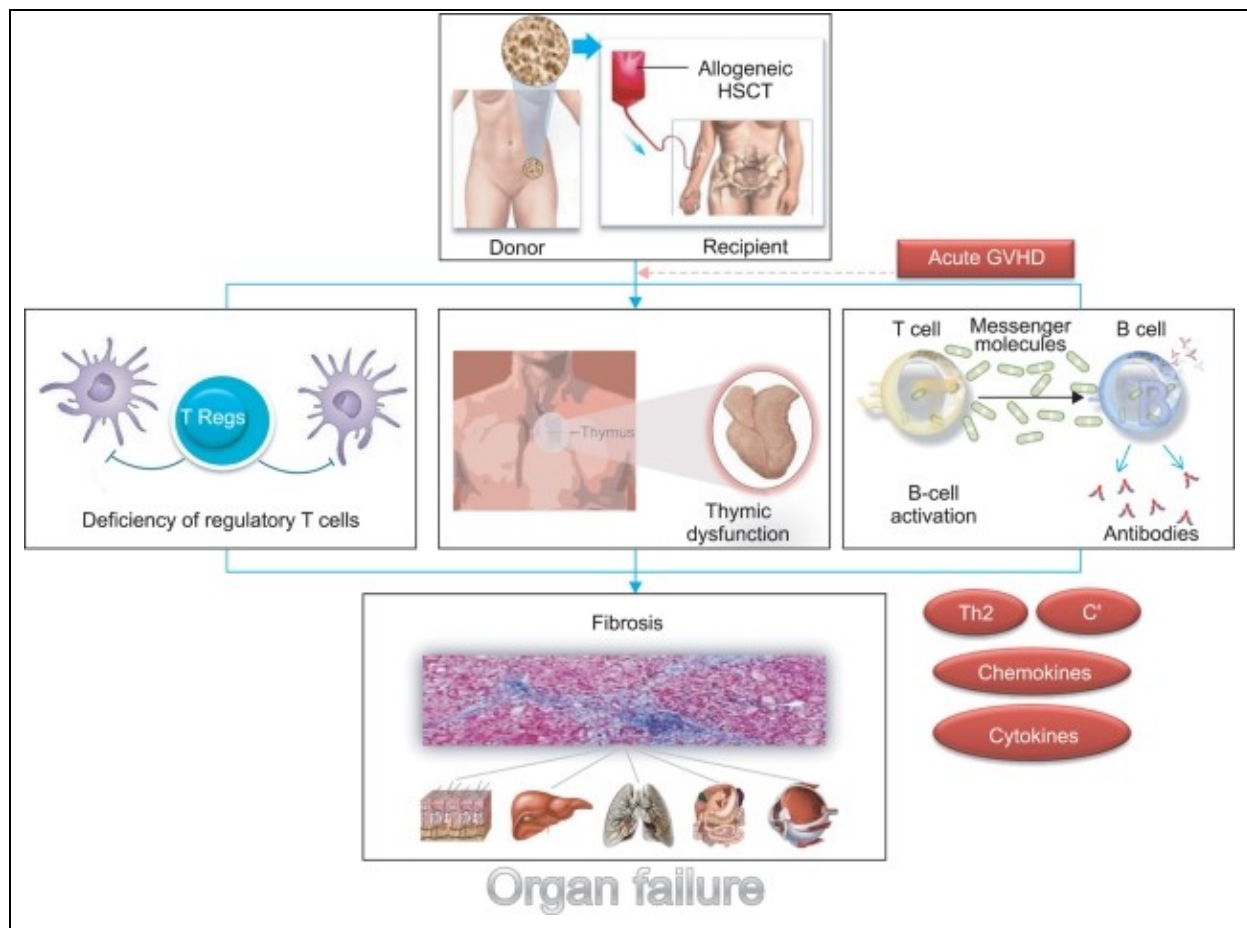
**Tabelle 2: Klinische Stadien der akuten GvHD (modifiziert nach 22)**

### 1.2.3 Pathophysiologie der chronischen Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung

Bei der cGvHD handelt es sich um die führende Langzeitkomplikation nach allo-HSCT, die mit einer erhöhten späten Morbidität und Mortalität einhergeht. [27, 28] Dabei spielen für die Entwicklung einer cGvHD insbesondere ein fortgeschrittenes Patientenalter zum Zeitpunkt der Transplantation, eine stattgehabte aGvHD und unverwandte bzw. HLA-mismatch Stammzellspenden sowie die Verwendung von peripheren Blut- gegenüber Knochenmarkstammzellen eine wichtige Rolle. Insgesamt beträgt das Risiko nach allo-HSCT an einer cGvHD zu erkranken schätzungsweise 30% bis 70%. [18, 28]

Im Gegensatz zur aGvHD ist das Verständnis der Pathophysiologie der cGvHD gegenwärtig noch unvollständig. [29] Eine Ursache der cGvHD scheint die durch die

Konditionierungstherapie bzw. durch eine aGvHD verursachte Schädigung des Thymusepithels mit Störung zentraler Toleranzmechanismen zu sein. [30] Durch die beeinträchtigte negative Selektion können autoreaktive T-Zellen den Thymus verlassen und Zellen des Wirtes schädigen. [29] Ebenfalls werden gestörte periphere Toleranzmechanismen, insbesondere ein Mangel an regulatorischen T-Zellen und deren Einfluss auf die Entstehung der cGvHD diskutiert. [30] Während ein früherer Fokus der Prävention und Behandlung auf den Spender-T-Lymphozyten lag, zeigen neuere Untersuchungen, unter anderem aus unserer Arbeitsgruppe, dass auch B-Lymphozyten und deren produzierte Antikörper an der Entwicklung einer cGvHD beteiligt zu sein scheinen. [29–32] Des Weiteren spielt die mit der cGvHD assoziierte und durch verschiedene Mediatoren und Zytokine ausgelöste, chronische Entzündung mit fibrotischen Veränderungen eine wichtige Rolle. [30] Die nachfolgende Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Pathophysiologie der cGvHD.



**Abbildung 3: Pathophysiologie der chronischen GvHD [30]**

Dargestellt sind 4 Theorien, die nach gegenwärtigen Erkenntnissen zur Entstehung der cGvHD beitragen: [29–31] 1. Störung zellulärer Toleranzmechanismen in Folge einer Thymusschädigung durch die Konditionierungstherapie und/oder aGvHD. 2. Assoziation der cGvHD mit einem Mangel an regulatorischen T-Zellen. 3. Induktion der cGvHD durch B-Lymphozyten. 4. Chronische Entzündung und konsekutive Fibrose vermittelt durch verschiedene Mediatoren.



### 1.2.4 Klinik der chronischen Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung

Die cGvHD tritt in der Regel 3 Monate bis 2 Jahre nach allo-HSZT auf, wobei auch ein früherer Beginn möglich ist. Bei der cGvHD handelt es sich um eine Multisystemerkrankung, die durch das Auftreten unterschiedlicher Symptome sehr variabel verlaufen kann. Sie kann verschiedene Organsysteme betreffen, mit häufigem Befall von Haut und Schleimhäuten, Tränendrüsen, Lungen, GI-Trakt und/oder der Leber. Darüber hinaus ist es möglich, dass die cGvHD eine Vielzahl an Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel die Sklerodermie, das Sjögren-Syndrom, eine Bronchiolitis obliterans oder eine eosinophile Fasziitis imitiert. [24, 33–35]

Die Bestimmung des Schweregrades der cGvHD setzt sich aus der Anzahl der betroffenen Organsysteme, sowie der Schwere der Einschränkung der Organfunktion zusammen (Tabelle 3). [12, 33] Dabei beschreibt der Schweregrad „milde“ cGvHD typische Veränderungen ohne Beeinträchtigung der Organfunktion. Dahingegen ist der Schweregrad „moderat“ durch mittelgradige Organveränderungen und der Schweregrad „schwer“ durch starke Einschränkungen der Organfunktion charakterisiert. [12]

Schweregrad der cGvHD	Mild	moderat	schwer
Zahl der betroffenen Organsysteme	1 – 2	2 – 3	>3
Schwere der Organmanifestation	mild (außer Lunge)	mild – moderat (Lunge nur mild)	schwer (Lunge moderat oder schwer)

**Tabelle 3: Schweregradeinteilung der cGvHD [33]**

Eine früher verwendete Einteilung sah lediglich eine Aufteilung in eine begrenzte Form („limited disease“) und ausgeprägte Variante („extensive disease“) vor. Dabei erfolgte die Zuordnung zur aGvHD bzw. cGvHD lediglich nach der verstrichenen Zeit zwischen HSZT und Auftreten der GvHD-Symptome. Bei Symptombestimmung vor Ablauf von 100 Tagen erfolgte die Zuteilung zur aGvHD, nach mehr als Tag 100 zur cGvHD. Dieses sehr einfache System wurde jedoch 2005 zugunsten der zuvor vorgestellten detailreicheren Einteilung des Nationalen Gesundheitsinstitutes der USA (NIH) verlassen. [12]

## 1.3 Immunsuppression und allogene Stammzelltransplantation

Bei der allo-HSZT spielen zwei immunologische Prozesse eine bedeutende Rolle: Die Wirt-gegen-Transplantat-Reaktion (HvGR) und die GvHD. [36] Eine HvGR und damit eine mögliche Transplantatabstoßung ist eine unerwünschte Reaktion und wird durch adäquate Immunsuppression unterdrückt. [5, 36] Hat hingegen bereits ein Engraftment stattgefunden, können sich die immunkompetenten Zellen aus der Spenderhämatopoese gegen den Wirt richten und zur Entwicklung einer GvHD führen. [5]

Mit dem Auftreten einer GvHD geht auch der GvL-Effekt einher. [37, 38] Storb et. al. berichteten beispielsweise, dass die relative Rezidivrate bei Patienten mit aGvHD °II bis °IV oder cGvHD zweieinhalb Mal niedriger war als bei Patienten ohne GvHD. [37] Diese Ergebnisse konnten unter anderem durch eine große Studie des internationalen Knochenmark-Transplantationsregisters (IBMTR) belegt und erweitert werden. [38] Horowitz et al. untersuchten in dieser Studie den Einfluss von GvL-Reaktionen auf Leukämie-Rezidive und wiesen nach, dass sich die Stärke des GvL-Effektes proportional zum Schweregrad der GvHD verhält. Jedoch erhöhten sich gleichzeitig die Anzahl der nicht durch Malignome bedingten Todesfälle bei Patienten mit aGvHD °II bis °IV. Insgesamt ließ sich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein erkrankungsfreies Langzeitüberleben lediglich bei Patienten mit aGvHD °I oder cGvHD nachweisen. [38]

Der Vermeidung einer HvGR einerseits bzw. schwerer Verlaufsformen einer GvHD andererseits kommt dementsprechend eine entscheidende Bedeutung zu.

#### **1.4 Prophylaxe der akuten Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung**

Die Prophylaxe der aGvHD spielt eine wichtige Rolle für den Therapieerfolg einer allo-HSZT. Sie erfolgt entweder durch Depletion alloreaktiver T-Lymphozyten aus dem Transplantat und/oder durch Suppression immunreaktiver Zellen im Patienten. [34] Ohne diese prophylaktischen Maßnahmen muss mit dem Auftreten einer hyperakuten GvHD mit hoher Letalität gerechnet werden. [39, 40] Demgegenüber kann eine vollständige Entfernung von T-Lymphozyten aus dem Transplantat zwar eine aGvHD effektiv verhindern, sie geht jedoch gleichzeitig durch Verlust des GvL-Effektes mit einer gesteigerten Rezidivrate einher. [24, 34] Sie ist des Weiteren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Infektionen assoziiert.

Lange Zeit erfolgte die Prophylaxe der aGvHD entweder mit niedrig dosiertem Methotrexat (MTX) oder mit niedrig dosiertem Cyclophosphamid. [34] Storb et al. verglichen Mitte der 1980er die Monotherapie mit Cyclosporin A (CSA), einem Calcineurin-Inhibitor (CNI), mit einer MTX-Monotherapie zur Prophylaxe der GvHD. Jedoch konnte bei keinem der beiden alleinig verabreichten Medikamente ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden. [41] Erst die kombinierte Gabe von CSA und MTX an den Tagen 1, 3, 6 und 11 nach allo-HSZT ermöglichte gegenüber einer CSA-Monotherapie ein signifikant verbessertes Überleben bei HLA-identischer Verwandtenspende. [41–43] Obwohl zwischenzeitlich andere immunsuppressive Kombinationstherapien zur Prophylaxe der aGvHD eingesetzt wurden, ist diese Kombination bis heute als Standardverfahren für sowohl HLA-idente Familien- als auch Fremdspendertransplantationen anzusehen. [34, 44–52] Bei einer Transplantation mit einem nicht-verwandten Spender wird in der Regel während der Konditionierung zusätzlich Anti-Thymozytenglobulin (ATG) zur in vivo T-Zell-Reduktion eingesetzt. [24, 53–55]

### 1.4.1 Eigenschaften von Cyclosporin A

Bei CSA handelt es sich um ein aus Pilzen gewonnenes zyklisches Peptid aus der Gruppe der CNI (siehe Abbildung 4). Seine immunsuppressive Wirkung entfaltet CSA im Zytosol von T-Helferzellen, wo es sich mit dem Enzym Cyclophilin verbindet. Der daraus entstehende Komplex aus CSA/Cyclophilin hemmt die ebenfalls zytosolisch vorliegende Phosphatase Calcineurin, welche daraufhin nicht mehr in den Zellkern übertreten und seine Schlüsselrolle in der Bildung von Interleukin-2 ausüben kann. In der Folge kommt es zu einer eingeschränkten Produktion von Interleukin-2, woraus eine verringerte Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten resultiert. [56]

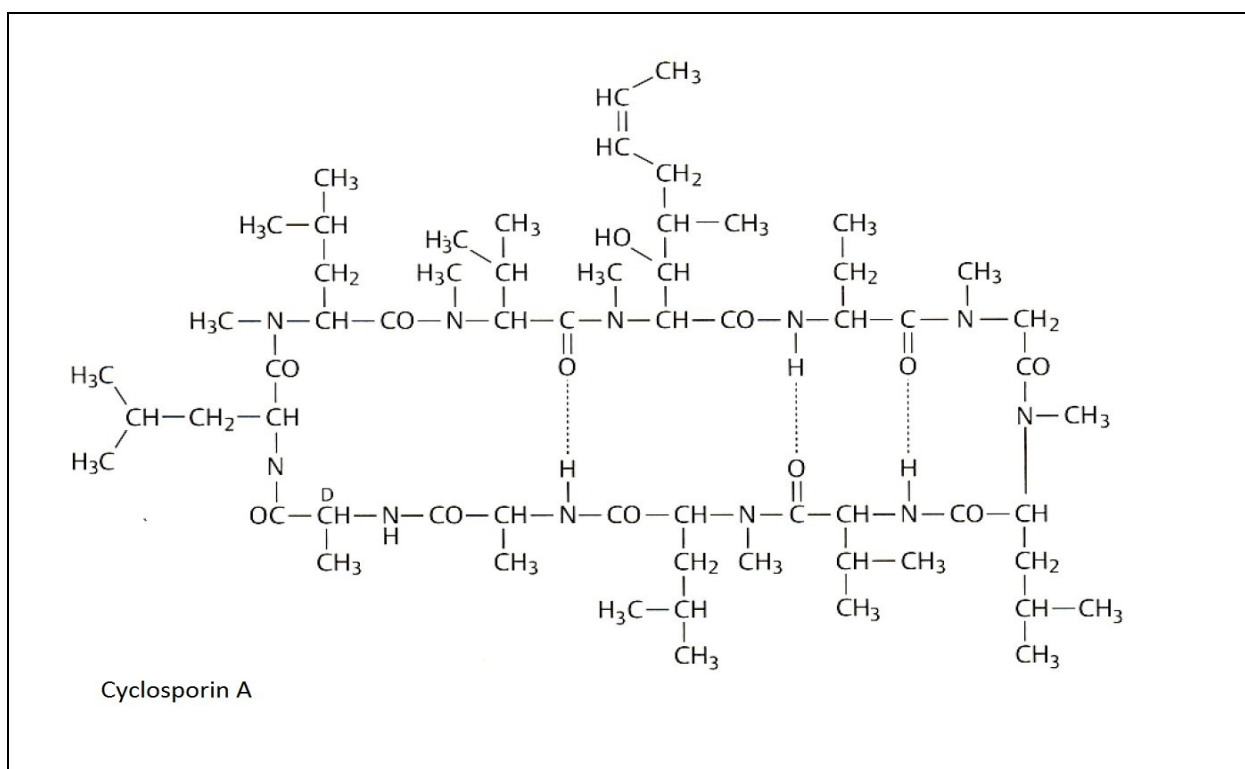


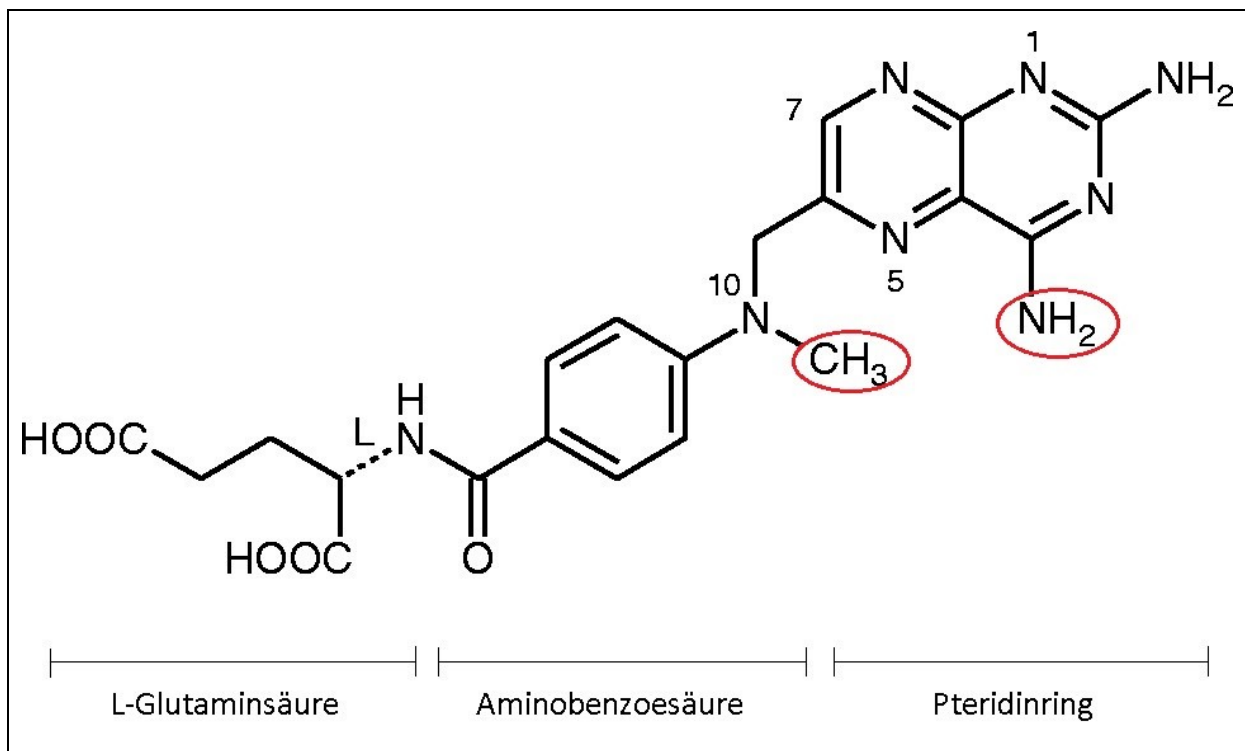
Abbildung 4: Chemische Struktur von Cyclosporin A [56]

Trotz enger therapeutischer Breite und Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, arterieller Hypertonie, Hypomagnesiämie, Leberschädigung, sowie Hyperlipidämie, ist CSA weiterhin ein Standardmedikament in der Prophylaxe der aGvHD. [34, 56] Zur Prophylaxe der aGvHD werden für CSA Blutserum-Zielspiegel von 180 bis 300 ng/ml angestrebt. [50–52, 56, 57]

### 1.4.2 Eigenschaften von Methotrexat

Bei MTX handelt es sich um einen Folsäureantagonisten, der als falsches Substrat das Enzym Dihydrofolsäure-Reduktase hemmt. Dieses Enzym ist an der Bildung von Tetrahydrofolsäure beteiligt, welche wiederum für die Biosynthese der Purine und Thymidin

als Bausteine der DNA benötigt wird. MTX kann dosisabhängig durch Hemmung der Proliferation von Lymphozyten immunsuppressiv wirken, oder höher dosiert auch zur antineoplastischen Therapie eingesetzt werden. [56] Einer Umfrage der Europäischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantationen (EBMT) an 87 Transplantationszentren zufolge ist das häufigste zur GvHD-Prophylaxe eingesetzte Schema die Gabe von 15mg MTX/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) an Tag 1, sowie 10mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen 3, 6 und 11 nach allo-HSZT. Je nach Transplantationszentrum werden Einzeldosen zwischen 5 und 15mg/m<sup>2</sup> KOF eingesetzt. Auch die zeitliche Abfolge der MTX-Gaben variiert von Zentrum zu Zentrum. Einige Zentren verzichten danach auf die MTX Gabe an Tag 11. [58]



**Abbildung 5: Chemische Struktur von MTX (4-Amino-4-desoxy-N10-methyl-folsäure) sowie Unterschiede zur Folsäure (modifiziert nach 59, 60)**

Dargestellt sind die Chemische Struktur von MTX sowie in rot markiert die Unterschiede zur Folsäure. MTX besteht aus Glutaminsäure, Aminobenzoesäure, sowie einem Pteridinring und unterscheidet sich von der natürlich vorkommenden Folsäure durch eine N-ständige Methylierung der Aminobenzoesäure, sowie dem Austausch einer Hydroxy- durch eine Aminogruppe in der 4. Position des Pteridinrings. [59, 60]

Nachteilig sind die potentiell unerwünschten Nebenwirkungen des Zytostatikums MTX. Hervorzuheben ist diesbezüglich die Myelotoxizität, welche zu einem verzögerten Engraftment von neutrophilen Granulozyten sowie Thrombozyten nach allo-HSZT führen kann. [50, 61] Auch neigen mit MTX behandelte Patienten häufiger dazu nach allo-HSZT eine teils schwere Mukositis zu entwickeln. [49, 57] Das Auftreten einer Mukositis erhöht das Risiko lokaler und systemischer Infektionen mit konsekutiver Verlängerung der

Hospitalisierungsdauer. [62] Des Weiteren kann MTX bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nur begrenzt angewendet werden, da MTX hauptsächlich unverändert renal ausgeschieden wird. [49, 56, 57]

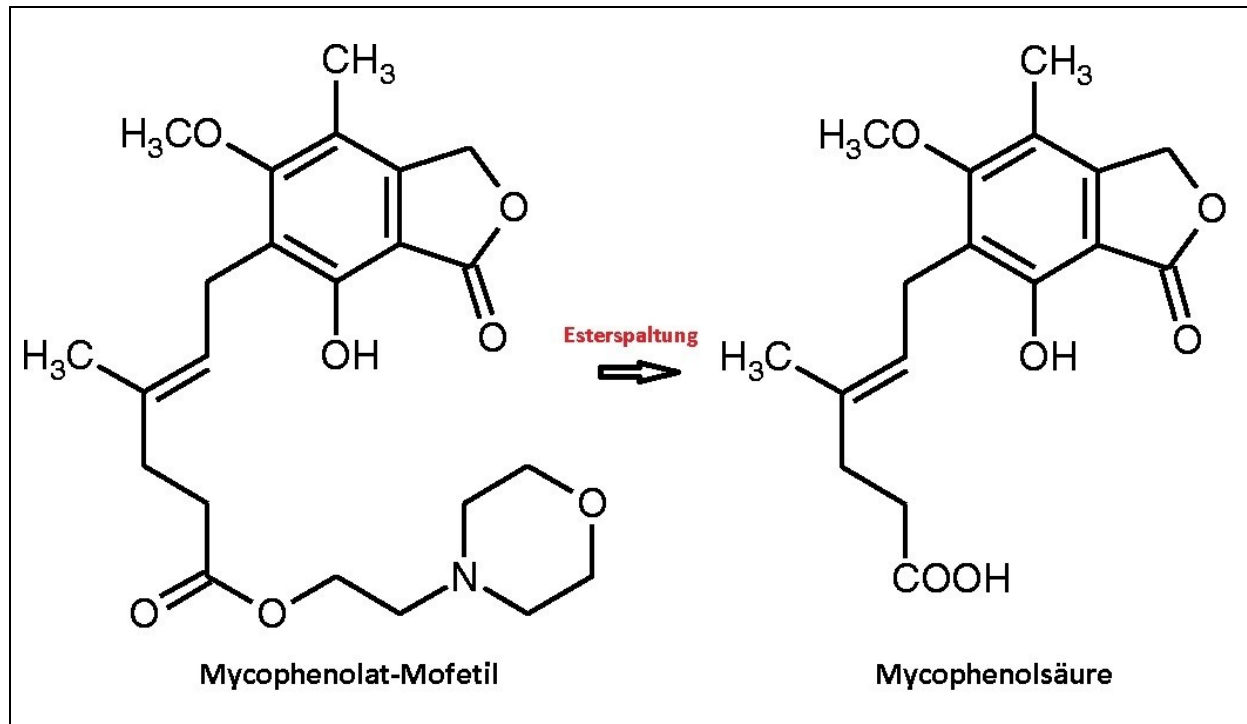
Trotz GvHD-Prophylaxe entwickeln immer noch etwa 40 – 60% der allo-HSZT-Patienten eine aGvHD, welche direkt oder indirekt für eine TRM von circa 30% verantwortlich gemacht werden kann. [34] Aus diesem Grund und dem Nebenwirkungspotential von MTX werden neue Strategien zur Verbesserung der Effektivität der GvHD-Prophylaxe benötigt.

Eine mögliche Alternative zu MTX stellt die Verwendung von Mycophenolat-Mofetil (MMF) dar.

### **1.4.3 Eigenschaften von Mycophenolat-Mofetil**

MMF ist ein potentes Immunsuppressivum, welches in der Prävention und Therapie von Abstoßungsreaktionen bei Organtransplantationen Anwendung findet. [63, 64] Zunächst konnte diesbezüglich im Hundemodell ein Synergismus zwischen MMF und CSA zur Prävention der aGvHD nach Transplantation gezeigt werden. [40] Gegen Ende der 1990er und Anfang der 2000er Jahre konnte MMF in Kombination mit CSA auch zur Prävention der aGvHD nach allo-HSZT etabliert werden. [44, 48, 49]

Bei MMF handelt es sich ebenfalls um einen Antimetaboliten, dessen aktive Form erst nach Esterspaltung zur Mycophenolsäure (MPA) freigesetzt wird. Diese hemmt dann das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, welches für die de-novo-Synthese von Purinen notwendig ist. Im Gegensatz zu den meisten anderen Zellen des menschlichen Körpers können B- und T-Lymphozyten keine Purine aus dem „salvage pathway“ zur Wiederverwertung generieren, weshalb diese Zellen besonders durch eine Hemmung der de-novo-Synthese der Purine betroffen sind. Dadurch wirkt MMF bzw. sein aktiver Metabolit MPA verhältnismäßig spezifisch auf die Proliferation der Lymphozyten. [56] Die zur aGvHD-Prophylaxe eingesetzten Dosierungen von MMF variieren zwischen 1,5 und 3 g täglich, bzw. 15mg MMF/kg Körpergewicht zwei bis drei Mal täglich. [48–52, 57, 64]



**Abbildung 6: Chemische Struktur und Aktivierung von Mycophenolat-Mofetil zur Mycophenolsäure (modifiziert nach 65, 66)**

Dargestellt ist die Umwandlung des Prodrugs MMF in seinen aktiven Metaboliten MPA durch hydrolytische Abspaltung des 2-Morpholinoethylesters von MMF. [65, 66]

Im Gegensatz zu MTX scheint MMF ein weniger ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil zu haben. Eine prospektive Phase III Studie berichtete beispielsweise über weniger schwere Mukositisfälle und ein schnelleres Engraftment von Neutrophilen nach CSA/MMF gegenüber CSA/MTX. [57] Zu gleichem Ergebnis kamen sowohl eine retrospektive Studie von Neumann et al., die CSA/MTX mit CSA/MMF nach HLA-identer Familienspende verglichen, als auch eine Phase II Studie, die von Nash et al. vorgestellt wurde. [49, 50] In allen drei Studien fehlte es jedoch an Berichten über Langzeitergebnisse. [49, 50, 57] Dahingegen ist die Anwendung von MMF mit gastrointestinalen Nebenwirkungen, einer erhöhten viralen Infektionsinzidenz, sowie dem Auftreten einer späten aGvHD assoziiert. [24, 49, 64]

## **1.5 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

Während CSA in Kombination mit MTX seit Ende der 1980er Jahre zur Prophylaxe der aGvHD nach allo-HSCT erfolgreich eingesetzt wird, ist die Verwendung der Kombination aus CSA und MMF, welche sich erst zum Beginn der Jahrtausendwende etablierte, noch verhältnismäßig wenig untersucht. Bisherige Studien sind durch geringe Patientenzahlen und insbesondere durch kurze Nachbeobachtungszeiten limitiert und erlauben nur wenige Rückschlüsse über die längerfristige Effektivität der Kombination von CSA mit MMF. [48–50, 57] Zur Evaluation der Effektivität von Therapieregimen zur GvHD-Prophylaxe werden weiterhin Langzeitergebnisse benötigt, da die GvHD-Prophylaxe nicht nur das Auftreten einer aGvHD beeinflusst, sondern auch einen wichtigen Einfluss auf die cGvHD und damit auch auf das rezidivfreie-Überleben (RFS) hat. [34, 67]

### Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit werden Patienten der Universitätsmedizin Rostock untersucht die CSA in Kombination mit MTX oder mit MMF zur Prophylaxe der GvHD nach allo-HSCT erhielten. Die Arbeit verfolgt das Ziel die beiden immunsuppressiven Kombinationstherapien hinsichtlich ihrer Effektivität in der Prophylaxe der GvHD zu vergleichen.

Für diese retrospektive, unizentrische Analyse werden die Transplantationsdaten der Jahre von 2000 bis 2010 verwendet, um ein möglichst großes Patientenkollektiv mit einer langen Nachbeobachtungszeit analysieren zu können. Die Ergebnisse werden mit Hauptaugenmerk auf das Auftreten und den Schweregrad der aGvHD und cGvHD untersucht und deren Einfluss auf das Überleben evaluiert. Des Weiteren werden prognostisch relevante Faktoren erarbeitet. Zudem soll auch erfasst werden, inwieweit die Kombinationstherapie mit CSA/MMF im Vergleich zu CSA/MTX das Auftreten von viralen Infektionen begünstigt. Exemplarisch wird hier der Einfluss der zwei Prophylaxeregime auf das Auftreten von CMV-Reaktivierungen in Abhängigkeit von der CMV-Konstellation von Spender und Empfänger untersucht. Darüber hinaus wird die Arbeit um einen Vergleich der Therapiekosten ergänzt.

Die vorliegende Arbeit soll Erkenntnisse zur Prävention der akuten und chronischen GvHD liefern und zur Optimierung dieser beitragen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

In dieser Arbeit wurden die Daten von 201 allo-HSZT-Fällen, die im Zeitraum von Januar 2000 bis einschließlich Dezember 2010 in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin der Universitätsmedizin Rostock durchgeführt wurden, retrospektiv erhoben und analysiert.

### **2.2 Datenerfassung**

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv durch manuelle Sichtung der Patientenakten. Die zuvor für diese Analyse festgelegten Untersuchungspunkte wurden ebenso wie die aus dem Aktenstudium erfassten Daten in Microsoft Office Excel eingegeben. Limitierende Faktoren für den Beobachtungszeitraum waren entweder das Versterben eines Patienten oder die Beendigung der Datenerfassung am 31.12.2012.

### **2.3 Allogene Stammzelltransplantation**

#### **2.3.1 Spenderauswahl**

Die Auswahl der Spender erfolgte entsprechend den Empfehlungen zur immungenetischen Spenderauswahl für die allo-HSZT. [4] Sofern vorhanden, wurden HLA-idente Familienspender bevorzugt, die an den Gentorten HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 einen sog. 10/10 Match aufwiesen und für eine Stammzellspende geeignet waren. Für Spenden zwischen unverwandten galt dieses analog. Neben der HLA-Identität spielten in der Spenderauswahl auch Geschlechtsunterschiede eine Rolle. Aufgrund der Assoziation mit einem erhöhten GvHD-Risiko, sowie einem negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben wurden, sofern ein Alternativspender verfügbar war, für männliche Empfänger keine weiblichen Spender empfohlen. [20] Wurde ein geeigneter Spender identifiziert, so schlossen sich die HLA-Bestätigungstypisierung und eine umfangreiche klinische Voruntersuchung des Stammzellspenders an. Die endgültige Auswahl des Spenders erfolgte durch den verantwortlichen leitenden Arzt der Transplantationseinheit.

#### **2.3.2 Cytomegalievirus**

Im Rahmen der Spenderauswahl wurde sowohl vom Patienten als auch vom Spender der CMV-Serostatus erhoben und dokumentiert. Aus den unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten von Spender- und Empfänger-Serostatus konnten verschiedene Risikokonstellationen für eine Aktivierung bzw. für eine Reaktivierung des CMV abgeleitet werden.



Die Einteilung erfolgte nach niedrigem, moderatem und nach hohem Risiko. [68, 69] Dabei entfällt auf CMV-negative Patienten und Spender ein niedriges Risiko eine CMV-Erkrankung zu erleiden. Ein moderates Erkrankungsrisiko bestand für CMV-negative Patienten mit positiv getesteten Spendern und ein hohes Risiko für CMV-positive Patienten, unabhängig vom Serostatus des Spenders. [68, 69]

Nach allo-HSZT wurden bei den Patienten regelmäßige serologische Bestimmungen des CMV-spezifischen pp65-Antigens durchgeführt. Im Falle des Nachweises von >2 Zellen im CMV pp65-Antigentest wurde die Diagnose einer CMV-Reaktivierung gestellt und eine antivirale Therapie eingeleitet. Dokumentiert wurde in diesem Zusammenhang der Zeitpunkt des Auftretens einer CMV-Aktivierung.

### **2.3.3 Konditionierungstherapie**

Aufgrund der Heterogenität der eingesetzten Konditionierungsregime erfolgte zur Verbesserung der Vergleichbarkeit die Einteilung in folgende Gruppen: Intensitätsreduzierte Konditionierungsregime (RIC), myeloablative Regime (MAC) und nicht-myeloablative Regime (NMAC). Die Zuteilung der verabreichten Konditionierungstherapie zur jeweiligen Gruppe basiert auf der gegenwärtigen Expertenmeinung. [6, 70]

### **2.3.4 Prophylaxe einer Graft-versus-Host-Disease**

Zur Prophylaxe einer GvHD erhielten alle 201 Patienten spiegeladaptiert CSA mit einem Zielspiegel von 180 bis 250 ng/dl ab d-1 in Kombination mit entweder MTX intravenös (15mg/m<sup>2</sup> KOF; an d+1, 10 mg/m<sup>2</sup> KOF; an d+3, d+6 und optional d+11) oder MMF (15mg/kg Körpergewicht dreimal täglich). Die Applikation von CSA und MMF erfolgte zunächst intravenös und wurde im Verlauf auf eine orale Medikation umgestellt. Hierzu erhielten die Patienten zweimal täglich 720 mg MMF, welches in der Regel ab Tag 40 ausgeschlichen wurde. Zusätzlich erhielten Patienten mit unverwandten Fremdspendern oder Patienten mit einem erhöhten GvHD-Risiko zusätzlich ATG-Fresenius (10-20mg/kg, d-3 bis d-1).

## **2.4 Akute und chronische GvHD**

Die Diagnose einer aGvHD wurde nach Feststellung klinischer Symptome mit Manifestationen an Haut, Darm oder Leber gestellt und in der Regel durch eine Gewebebiopsie mit anschließender histologischer Aufarbeitung gesichert. [26, 71] Die Einteilung in Schweregrade für die einzelnen Organe erfolgte nach der Glucksberg-Klassifikation [21] (siehe Tabelle 1). Aus den Schweregraden der einzelnen Organe ergab sich der Gesamtschweregrad nach den Keystone-Kriterien [22], welche in Tabelle 2 dargestellt sind.

Dokumentiert wurden die maximalen Schweregrade der einzelnen Organmanifestationen, der Gesamtgrad der aGvHD, sowie der Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome. Eine systemische Behandlung der aGvHD wurde in der Regel ab einem Gesamtschweregrad II initiiert. Bei isoliertem Organbefall mit Gesamtschweregrad I erfolgte zunächst nur eine Lokalthherapie. Zur systemischen Therapie erhielten die Patienten einen CNI in Kombination mit Methylprednisolon. Blieb ein Ansprechen auf hochdosierte Steroide (1-2mg/kg KG/Tag Methylprednisolon) über fünf Tage aus, oder kam es innerhalb von drei Tagen zur Progredienz der klinischen Symptome wurde die Diagnose einer steroidrefraktären aGvHD gestellt und ebenfalls dokumentiert. Die Therapie wurde in diesen Fällen intensiviert und durch z.B. Pentostatin, ATG, TNF $\alpha$ -Antikörper wie Etanercept, IL-2-Antikörper wie Daclizumab oder um die extrakorporale Photopherese erweitert. [72]

Die Diagnose einer cGvHD wurde anhand der dokumentierten klinischen Symptome, der Laborwerte (Lebermanifestationen) und durch Testung der Lungenfunktion auf Basis der NIH-Kriterien [12] gestellt. Eine Reklassifikation nach den geltenden NIH-Kriterien wurde bei all jenen Patienten durchgeführt, welche initial eine Einteilung nach den zuvor gültigen Kriterien erhielten. Auch hier wurden der Gesamtschweregrad, sowie das Datum des Auftretens der ersten Symptome dokumentiert. Die Einteilung der Schweregrade erfolgte wie unter 1.2.4 beschriebenen sowie nach den in Tabelle 3 zusammengefassten Kriterien.

Die Therapie der cGvHD erfolgte entsprechend den Konsensusempfehlungen des cGvHD-Konsortiums, die unter Schirmherrschaft der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantationen, der deutschen und österreichischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie sowie der Schweizer Blutstammzelltransplantationsgruppe erstellt wurden. [73, 74] Dementsprechend wurde zur Therapie einer milden cGvHD in der Regel eine topische Therapie durchgeführt. Im Falle einer moderaten bzw. schweren cGvHD erfolgte die Therapie mit Prednisolon (Initialdosis: 1mg/kg KG/Tag), die gegebenenfalls mit einem Calcineurin-Inhibitor kombiniert wurde.

## 2.5 Überleben

Für alle Patienten wurde das Überleben in Tagen anhand des Datums des letzten Kontaktes mit der Klinik bzw. des Todesdatums bis zur Beendigung der Datenaufnahme am 31.12.2012 erhoben. Die Charakterisierung des Überlebens erfolgte dazu mittels der Zeiträume des Gesamtüberlebens (overall survival, OS), des ereignisfreien Überlebens (event-free survival, EFS), der nicht-rezidivbedingten Mortalität (non-relapse mortality, NRM), sowie des rezidivfreien Überlebens (relapse-free survival, RFS).

### **2.5.1 Gesamtüberleben**

Das OS ist als der Zeitraum zwischen dem Tag der Transplantation und dem Tag des letzten Kontaktes mit der Klinik bzw. dem Tag des Versterbens des Patienten definiert. Die Einteilung erfolgte daher nach dem Status lebend oder verstorben.

### **2.5.2 Ereignisfreies Überleben**

Für das EFS der Patienten wird zwischen „lebend und kein Rezidiv“ sowie in „Rezidiv oder verstorben“, im Sinne eines Ereignisses, unterschieden. Dementsprechend gilt für die Patienten ohne Rezidiv der Tag der letzten Nachkontrolle, für Patienten mit Rezidiv das Datum der Diagnosestellung des Rezidivs und für verstorbene Patienten das Todesdatum.

### **2.5.3 Nicht-rezidivbedingte Mortalität**

Die NRM dient der Erfassung der nicht-rezidivbedingten Sterberate. Sie unterscheidet, ob Patienten an den Folgen ihrer Grunderkrankung oder aus anderen Gründen verstorben sind oder ob sie bis zum Ende der Datenerfassung lebten. Bei Patienten, die bis zum Ende der Datenerfassung nicht verstorben waren, ist die Überlebensdauer identisch mit der des Gesamtüberlebens.

### **2.5.4 Rezidivfreies Überleben**

Das RFS dient der Erfassung der Rezidivrate. Für Patienten, die ein Rezidiv der Grunderkrankung erlitten, wird der Tag der Diagnose des Rezidivs gezählt. Für alle Patienten, die bis zum Ende der Datenerfassung rezidivfrei lebten, galt der Tag an dem zuletzt kein Rezidiv nachweisbar war.

### **2.5.5 Todesursache**

Für alle verstorbenen Patienten wurde anhand der Totenscheine bzw. der in der Patientenakte notierten Todesursache dokumentiert und eine Einordnung in die Kategorien Progress oder Rezidiv der Grunderkrankung, GvHD, Infektion, Zweitneoplasie, Organversagen und sonstige Ursachen vorgenommen.

## **2.6 Auswertung und Statistik**

Zur Auswertung wurden die Patienten in die Hauptgruppen CSA/MTX und CSA/MMF unterteilt. In den Untergruppen wurde zusätzlich unterschieden, ob die Patienten ATG oder kein ATG erhalten hatten.

Für qualitative Merkmale des Patientenkollektivs, der aGvHD und cGvHD, der CMV-Ereignisse, sowie der untersuchten Todesursachen und Sterberaten wurden jeweils die absoluten und relativen Häufigkeiten bestimmt und rein deskriptiv zur genaueren Beschreibung der Zusammensetzung der verschiedenen Gruppen genutzt. Die statistischen Vergleiche erfolgten für qualitative Merkmale nach dem Chi-Quadrat-Test. Beim Sonderfall der Auswertung einer Vierfeldertafel fand der exakte Test nach Fischer Anwendung. Für alle übrigen Kontingenztabellen wurde das Chi-Quadrat nach Pearson bzw. der Likelihood-Quotient, wenn mehr als 20% der Zellen einer Kreuztabelle eine erwartete Häufigkeit kleiner 5 aufwiesen, verwendet.

Für quantitative Merkmale, wie die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Transplantation und das Auftreten von aGvHD bzw. cGvHD in Tagen nach HSZT, wurde zunächst der Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov angewendet. Anschließend erfolgte die Überprüfung auf signifikante Unterschiede mittels des Mann und Whitney U-Tests für unabhängige, nichtnormalverteilte Stichproben.

Die Überlebensanalyse sowie grafische Darstellung von OS, EFS, NRM und RFS erfolgte nach den unter Punkt 2.6 aufgeführten Kriterien unter Verwendung der Analysemethode nach Kaplan-Meier. Die statistische Gruppenüberprüfung erfolgte dabei mittels des Log-Rang-Tests.

Zur Bestimmung von Einflussgrößen mit prognostischem Vorhersagewert auf das Überleben, wurden die Cox-Regressions-Methode und Korrelationsanalysen angewendet. Die möglichen Korrelationen der Überlebenszeiten mit ordinalen und intervallskalierten Merkmalen wurden anhand der Rangkorrelation nach Spearmann und Kendall bestimmt. Zur Bestimmung des Einflusses von ordinalen und nicht-dichotomen, nominalen Merkmalen auf das Überleben fand die Cox-Regressions-Methode Anwendung.

Die Berechnung der deskriptiven Statistik und die gesamte statistische Auswertung erfolgte mit der Software „SPSS-Statistics“ (IBM SPSS Statistics 20). Ebenso wurde ein Teil der Grafiken mittels „SPSS-Statistics“ erstellt. Die übrige grafische Darstellung erfolgte mit dem Programm „Microsoft Excel 2010“.

## **2.7 Berechnung der Therapiekosten**

Zur Abschätzung der Therapiekosten wurden Anhand eines vereinfachten Beispiels die Medikamentenpreise für MTX und MMF verwendet. Der Rechnung wurde ein durchschnittlicher Patient mit einer Körpergröße von 1,70 m und einem Körpergewicht von 80 kg zugrunde gelegt. Die Berechnung der benötigten Körperoberfläche erfolgte nach der Formel von Mosteller. [75] Angenommen wurde für dieses Beispiel darüber hinaus der Fall, in welchem für den Patienten bedarfsgerecht Medikamente bestellt und jeweils nur die

anteiligen Kosten in Rechnung gestellt wurden. Es wurden hierzu entsprechend des Bedarfes die gegenwärtig gültigen Preise aus der „Roten Liste“ [76] unter Angabe der Pharmazentralnummer (PZN) ausgewählt. Aufgrund der kontinuierlichen MMF-Gabe mit initialer intravenöser und im Verlauf oraler Therapie wird für dieses Rechenbeispiel eine intravenöse Therapie von Tag 1-20 und eine orale Therapie von Tag 21 bis 40 angenommen. Ab Tag 40 erfolgte eine geplante Reduktion der Dosis um 360 mg wöchentlich mit Beendigung der Therapie nach Tag 61.

## **2.8 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen von der statistischen Auswertung dieser Arbeit wurden diejenigen Patienten, die aufgrund der Infusion von Spenderlymphozyten im Verlauf ihrer Erkrankung eine akute oder chronische GvHD entwickelten.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

In dieser Analyse wurden im oben genannten Beobachtungszeitraum insgesamt 201 Patienten nach allo-HSZT untersucht. Für die Auswertung wurden daraufhin, wie unter 2.6 beschrieben, Haupt- und Untergruppen gebildet. Die Patientencharakteristiken der Hauptgruppen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Im Gesamtkollektiv erhielten 125 Patienten (62,2%) zur Prophylaxe einer GVHD die Kombination CSA/MTX und 76 Patienten (37,8%) CSA/MMF. Zusätzliches ATG kam bei 110 von 201 (54,7%) Patienten zur Anwendung.

Das Gesamtkollektiv bestand aus 81 (40,3%) weiblichen und 120 (59,7%) männlichen Patienten. Ein relevanter Altersunterschied zwischen den Patienten der Hauptgruppe (HG) mit MTX und der MMF-Gruppe (47 (15-69) Jahre versus 48,5 (16-71) Jahre) war nicht nachweisbar ( $p = 0,579$ ). Auch hinsichtlich der Altersverteilung in den Untergruppen (UG) mit und ohne ATG ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Die in der vorliegenden Arbeit einbezogenen 201 Patienten litten an verschiedenen malignen hämatologischen Erkrankungen, wovon akute Leukämien mit 91 Fällen (45,3%) die häufigsten Erkrankungen darstellten. Hinsichtlich der Diagnosen ergab die statistische Auswertung, dass eine gleichmäßige Verteilung in den Haupt- sowie Untergruppen mit ATG vorlag. Die Untergruppen ohne ATG unterschieden sich signifikant (jeweils Likelihood-Quotient, HG  $p = 0,115$ ; UG mit ATG  $p = 0,111$ , UG ohne ATG  $p = 0,018$ ). Die Verteilung der Diagnosen sowie die Patientencharakteristiken in den beiden Hauptgruppen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Im Gesamtkollektiv erhielten insgesamt 73 (36,3%) der Patienten Stammzellen von einem HLA-kompatiblen Familienspender und 110 (54,7%) der Patienten ein Transplantat von einem HLA-kompatiblen Fremdspender. Weitere 18 (9,0%) Patienten wurden von einem HLA-teilkompatiblen Fremdspender transplantiert. Hinsichtlich der Verteilung lagen keine signifikanten Unterschiede in den Hauptgruppen vor (Chi-Quadrat nach Pearson,  $p = 0,377$ ). Dahingegen unterschied sich die Verteilung auf die Untergruppe mit ATG signifikant. So zeigte sich, dass die MMF-Gruppe mit ATG einen gegenüber der MTX/ATG-Gruppe erhöhten Anteil an HLA-identischen Familienspender (22,2% vs. 2,7%,  $p = 0,002$ ) aufwies. Entsprechend höher war der Anteil HLA-differenten Fremdspender in der MTX-Gruppe mit ATG gegenüber Patienten mit MMF/ATG (58,3% vs. 19,4%, Chi-Quadrat nach Pearson,  $p = 0,002$ ). In den Untergruppen ohne ATG lagen indes keine signifikanten Unterschiede vor (Exakter Test nach Fischer,  $p = 0,112$ ).

Insgesamt 173 Patienten (86,1%) erhielten periphere Blutstammzellen und 28 Patienten (13,9%) eine Knochenmarktransplantation (KMT). Im Vergleich der Transplantationsjahre 2000 bis 2005 mit den Jahren 2006 bis 2010 war eine Zunahme der Verwendung von PBSZ nachweisbar. So wurden in der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraumes 22/28 der KMT (78,6%) und in der zweiten Hälfte nur 6/28 (21,4%) vorgenommen.

Hinsichtlich der Verteilung auf die einzelnen Gruppen zeigte sich zwar sowohl in Haupt- als auch Untergruppen kein signifikanter Unterschied, jedoch fiel in den Hauptgruppen ein Trend zu einem höheren Anteil an KMT in der Gruppe mit MTX gegenüber der MMF-Gruppe auf (Exakter Test nach Fischer, HG  $p = 0,061$ ; UG mit ATG  $p = 0,257$ ; UG ohne ATG  $p = 0,216$ ). Während in den Hauptgruppen 22 von 125 Patienten der MTX-Gruppe (19,2%) eine KMT erhielten, waren es in der MMF-Gruppe lediglich 6 von 76 Patienten (7,9%).

147 von insgesamt 201 allogenen transplantierten Patienten (73,1%) wurden intensitätsreduziert, 52 (25,9%) myeloablativ und 2 Patienten (1,0%) nichtmyeloablativ konditioniert. Statistisch signifikante Unterschiede lagen dabei in keiner der untersuchten Gruppen vor (Likelihood-Quotient, HG  $p = 0,843$ ; UG mit ATG,  $p = 0,662$ ; UG ohne ATG,  $p = 0,430$ ).

	<b>MTX</b>	<b>MMF</b>	<b>Gesamt</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>N (%)</b>	125 (62,2%)	76 (37,8%)	<b>201</b>	-
<b>Patientenalter im Median [Jahre]</b>	47,0 (15 - 69)	48,5 (16 - 71)	<b>48,0 (15 - 71)</b>	p = 0,579
<b>Patientengeschlecht</b>				
• weiblich	42,4% (53)	36,8% (28)	<b>40,3% (81)</b>	p = 0,462
• männlich	57,6% (72)	63,2% (48)	<b>59,7% (120)</b>	
<b>HLA-Kompatibilität:</b>				
• identer Familienspender	32,8% (41)	42,1% (32)	<b>36,3% (73)</b>	p = 0,377
• identer Fremdspender	58,4% (73)	48,7% (37)	<b>54,7% (110)</b>	
• mismatch Fremdspender	8,8% (11)	9,2% (7)	<b>9,0% (18)</b>	
<b>Diagnosen</b>				
• AML/ALL	44,0% (55)	47,4% (36)	<b>45,3% (91)</b>	p = 0,115
• CLL/NHL/HD	15,2% (19)	26,3% (20)	<b>19,4% (39)</b>	
• MDS	9,6% (12)	7,9% (6)	<b>9,0% (18)</b>	
• CML/OMF/MPS	20,8% (26)	10,5% (8)	<b>16,9% (34)</b>	
• MM	7,2% (9)	2,6% (2)	<b>5,5% (11)</b>	
• Sonstige	3,2% (4)	5,3% (4)	<b>4,0% (8)</b>	
<b>Art der Stammzellquelle:</b>				
• PBSZ	80,8% (103)	92,1% (70)	<b>86,1% (173)</b>	p = 0,061
• KM	19,2% (22)	7,9% (6)	<b>13,9% (28)</b>	
<b>Konditionierungsregime:</b>				
• myeloablativ	24,8% (31)	27,6% (21)	<b>25,9% (52)</b>	p = 0,843
• intensitätsreduziert	74,4% (93)	71,1% (54)	<b>73,1% (147)</b>	
• nicht-myeloablativ	0,8% (1)	1,3% (1)	<b>1,0% (2)</b>	

Tabelle 4: Übersicht zu den Patientencharakteristiken

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie, ALL: Akute lymphatische Leukämie, CML: Chronische myeloische Leukämie, CLL: Chronisch lymphatische Leukämie, HD: Hodgkin's Disease (Morbus Hodgkin), KM: Knochenmark, MDS: Myelodysplastisches Syndrom, MM: Multiples Myelom, MPS : Myeloproliferatives Syndrom, NHL: Non-Hodgkin Lymphom, PBSZ: Periphere Blutstammzellen, OMF: Osteomyelofibrose, Sonstige umfasst: Primitiv neuroektodermaler Tumor, aplastische Anämie, metachromatische Leukodystrophie.



## 3.2 Akute Graft-versus-Host-Erkrankung

### 3.2.1 Auftreten der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung

An einer aGvHD erkrankten im Beobachtungszeitraum 108 der 201 untersuchten Patienten (53,7%). Zu einer Manifestation der Erkrankung kam es im Median nach 29 Tagen (9-187 Tage) nach allo-HSCT. In der MTX-Gruppe trat eine GvHD im Median nach 26 Tagen und damit 9,5 Tage früher als in der Gruppe der mit MMF behandelten Patienten auf, die im Median 35,5 Tage nach der HSCT eine aGvHD entwickelten ( $p = 0,041$ ).

In der Subgruppenanalyse erkrankten Patienten mit MTX-ATG im Median 9 Tage früher an einer aGvHD als Patienten mit MMF-ATG (29 Tage vs. 38 Tage,  $p = 0,332$ ). Auch in den Untergruppen ohne ATG erlitten Patienten mit MTX im Median nach 24,5 Tagen und damit 7,5 Tage früher als Patienten, die MMF zur Prophylaxe erhalten hatten, eine aGvHD ( $p = 0,058$ ). Zur Übersicht sind die Ergebnisse in nachfolgender Tabelle 5 dargestellt.

	MTX	MMF	Gesamt	Signifikanz
<b>Anzahl aGvHD °I-IV (%)</b>				
• HG	52,8%(66/125)	55,3%(42/76)	<b>53,7% (108/201)</b>	$p = 0,772$
• UG mit ATG	50,0% (37/74)	44,4% (16/36)	<b>48,2% (36/110)</b>	$p = 0,685$
• UG ohne ATG	56,9% (29/51)	65,0% (26/40)	<b>60,4% (51/91)</b>	$p = 0,519$
<b>Manifestationszeitpunkt, Tage, Median (IQR)</b>				
• HG	26 (9 – 187)	35,5 (9 – 154)	<b>29 (9-187)</b>	$p = 0,041$
• UG mit ATG	29,0 (10-151)	38,0 (19-103)	-	$p = 0,332$
• UG ohne ATG	24,5 (12-187)	32,0 (9-154)	-	$p = 0,058$

Tabelle 5: Häufigkeit sowie medianes Auftreten der aGvHD nach allo-HSCT

### 3.2.2 Schweregrade der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung

Für alle 108 von 201 an einer aGvHD erkrankten Patienten wurden sowohl der maximal erreichte Gesamtschweregrad als auch die maximalen Schweregrade der betroffenen Organsysteme (Haut, Darm oder Leber) erhoben und ausgewertet. Bei zwei Patienten der MTX-ATG-Gruppe war mangels Dokumentation kein Schweregrad bestimmbar. Diese wurden für Berechnungen mit dem Merkmal „Gesamtschweregrad“ nicht berücksichtigt. Die statistische Auswertung wies im Hinblick auf den Gesamtschweregrad in den Haupt- sowie Untergruppen keine signifikanten Unterschiede nach. Zusätzlich wurden selektive Vergleiche der Inzidenz der Schweregrade °II-IV sowie °III-IV angestrebt. Hierzu erfolgte der Test nach Patienten, die entweder eine GvHD °II-IV bzw. °III-IV erlitten, gegenüber jenen Patienten bei denen entweder keine GvHD oder eine GvHD °I und ggf. °II auftrat. Diese erbrachten ebenfalls keinen Nachweis statistisch relevanter Unterschiede in den untersuchten Gruppen. Es zeigte sich, dass die Inzidenz der aGvHD °III-IV mit 24,4% (30/125) in der MTX-Gruppe versus 27,6% (21/75) in der MMF-Gruppe in den beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar

( $p = 0,620$ ) war. In der Subgruppenanalyse mit ATG war zwar in der MTX-Gruppe mit 19,4% (14/72) gegenüber 11,1% (4/36) in der MMF-Gruppe eine erhöhte Rate an aGvHD °III-IV nachweisbar. Dieser Unterschied war mit  $p = 0,412$  jedoch nicht statistisch signifikant. Auch im Vergleich der Untergruppen ohne ATG wurde mit 31,4% (16/51) unter GvHD-Prophylaxe mit MTX und 42,5% (17/40) unter der Gabe von MMF ( $p = 0,283$ ) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Inzidenz einer aGvHD °III-IV beobachtet. Eine Übersicht zur den Schweregraden der aGvHD ist in nachfolgender Tabelle 6 dargestellt.

	MTX	MMF	Gesamt	Signifikanz
<b>N</b>	64	42	106	-
<b>aGvHD HG</b>				
• °I	31,2% (20)	38,1% (16)	<b>34,0% (36)</b>	$p = 0,175$
• °II	21,9% (14)	11,9% (5)	<b>17,9% (19)</b>	
• °III	37,5% (24)	28,6% (12)	<b>34,0% (36)</b>	
• °IV	9,4% (6)	21,4% (9)	<b>14,2% (15)</b>	
<b>aGvHD UG mit ATG</b>				
• <b>N</b>	35	16	<b>51</b>	$p = 0,248$
• °I	34,3% (12)	62,5% (10)	<b>41,3% (22)</b>	
• °II	25,7% (9)	12,5% (2)	<b>21,6% (11)</b>	
• °III	28,6% (10)	12,5% (2)	<b>23,5% (12)</b>	
• °IV	11,4% (4)	12,5% (2)	<b>11,8% (6)</b>	
<b>aGvHD UG ohne ATG</b>				
• <b>N</b>	29	26	<b>55</b>	$p = 0,237$
• °I	27,6% (8)	23,1% (6)	<b>25,5% (14)</b>	
• °II	17,2% (5)	11,5% (3)	<b>14,5% (8)</b>	
• °III	48,3% (14)	38,5% (10)	<b>43,6% (24)</b>	
• °IV	6,9% (2)	26,9% (7)	<b>16,4% (9)</b>	

**Tabelle 6: Gesamtschweregrade der akuten GvHD**

Anmerkung: N für Schweregrade der Hautbeteiligung durch fehlende Werte in der UG MTX-ATG um 2 verkleinert

### 3.2.2.1 Akute Graft-versus-Host-Erkrankung mit Hautbeteiligung

Insgesamt wiesen 92/108 (85,2%) der Patienten eine Beteiligung der Haut auf. Dabei wurde mit 43 Fällen (47,3%) am häufigsten ein Stadium °II dokumentiert. Zwar ergaben sich weder für die Inzidenz noch für den Schweregrad der Hautbeteiligung signifikante Unterschiede in den Gruppen, jedoch zeigte sich in der Hauptgruppe mit MTX eine Tendenz zu schwerwiegenderen Haut-GvHDs °III-IV als in der Gruppe mit MMF ( $p = 0,073$ ). Eine Aufstellung zu Anzahl und Schweregraden ist in nachfolgender Tabelle 7 dargestellt.

	MTX	MMF	Gesamt	Signifikanz
<b>Anzahl Haut-GvHD HG</b>				
• Häufigkeit	86,4% (57/66)	83,3% (35/42)	<b>85,2% (92/108)</b>	$p = 0,783$
<b>Haut-GvHD HG</b>				
• °I	21,4% (12)	14,3% (5)	<b>18,7% (17)</b>	$p = 0,073$
• °II	39,3% (22)	60,0% (21)	<b>47,3% (43)</b>	
• °III	33,9% (19)	14,3% (5)	<b>26,4% (24)</b>	
• °IV	5,4% (3)	11,4% (4)	<b>7,7% (7)</b>	
<b>Anzahl Haut-GvHD UG mit ATG</b>				
• Häufigkeit	91,9% (34/37)	87,5% (14/16)	<b>90,6% (48/53)</b>	$p = 0,632$
<b>Haut-GvHD in UG mit ATG</b>				
• °I	27,3% (9)	21,4% (3)	<b>25,5% (12)</b>	$p = 0,215$
• °II	30,3% (10)	57,1% (8)	<b>38,3% (18)</b>	
• °III	39,4% (13)	14,3% (2)	<b>31,9% (15)</b>	
• °IV	3,0% (1)	7,1% (1)	<b>4,3% (2)</b>	
<b>Anzahl Haut-GvHD UG ohne ATG</b>				
• Häufigkeit	79,3% (23/29)	80,8% (21/26)	<b>80,0% (44/55)</b>	$p = 0,999$
<b>Haut-GvHD in UG ohne ATG</b>				
• °I	13,0% (3)	9,5% (2)	<b>11,4% (5)</b>	$p = 0,712$
• °II	52,2% (12)	61,9% (13)	<b>56,8% (25)</b>	
• °III	26,1% (6)	14,3% (3)	<b>20,5% (9)</b>	
• °IV	8,7% (2)	14,3% (3)	<b>11,4% (5)</b>	

**Tabelle 7: Anzahl und Schweregrade der Hautbeteiligung bei akuter GvHD**

Anmerkung: Anzahl für Schweregrade der Hautbeteiligung durch fehlende Werte in der HG MTX sowie UG MTX-ATG um 1 verkleinert

### 3.2.2.2 Akute Graft-versus-Host-Erkrankung mit Darmbeteiligung

Eine Darmbeteiligung trat bei 54 der 108 (50%) an einer aGvHD erkrankten Patienten auf. Statistisch signifikante Unterschiede waren in den Hauptgruppen weder hinsichtlich der Inzidenz einer Darmbeteiligung noch der Schweregrade nachweisbar. Bezüglich der Rate an Darm-GvHDs unterschieden sich die Untergruppen mit ATG jedoch signifikant. In der Untergruppe MMF-ATG erlitten lediglich 2/16 (12,5%) eine Darm-GvHD, während in der MTX-ATG Gruppe 20/37 (54,1%) eine Darmbeteiligung aufwiesen (Exakter Test nach Fischer,  $p = 0,006$ ). Signifikante Unterschiede bezüglich der Schweregrade waren in diesen Gruppen unterdessen nicht nachweisbar. Eine Aufstellung zur Inzidenz und den Schweregraden ist nachfolgend in Tabelle 8 dargestellt.

	MTX	MMF	Gesamt	Signifikanz
<b>Anzahl Darm-GvHD HG</b>				
• Häufigkeit	54,5% (36/66)	42,9% (18/42)	<b>50% (54/108)</b>	$p = 0,324$
<b>Darm-GvHD HG</b>				
• °I	22,9% (8)	5,6% (1)	<b>17,0% (9)</b>	$p = 0,229$
• °II	22,9% (8)	44,4% (8)	<b>30,2% (16)</b>	
• °III	28,6% (10)	27,8% (5)	<b>28,3% (15)</b>	
• °IV	25,7% (9)	22,2% (4)	<b>24,5% (13)</b>	
<b>Anzahl Darm-GvHD UG mit ATG</b>				
• Häufigkeit	54,1% (20/37)	12,5% (2/16)	<b>41,5% (22/53)</b>	$p = 0,006$
<b>Darm-GvHD in UG mit ATG</b>				
• °I	36,8% (7)	0% (0)	<b>33,3% (7)</b>	$p = 0,424$
• °II	21,1% (4)	50,0% (1)	<b>23,8% (5)</b>	
• °III	15,8% (3)	0,0% (0)	<b>14,3% (3)</b>	
• °IV	26,3% (5)	50,0% (1)	<b>28,6% (6)</b>	
<b>Anzahl Darm-GvHD UG ohne ATG</b>				
• Häufigkeit	55,2% (16/29)	61,5% (16/26)	<b>58,2% (32/55)</b>	$p = 0,785$
<b>Darm-GvHD in UG ohne ATG</b>				
• °I	6,2% (1)	6,2% (1)	<b>6,2% (2)</b>	$p = 0,728$
• °II	25,0% (4)	43,8% (7)	<b>34,4% (11)</b>	
• °III	43,8% (7)	31,2% (5)	<b>37,5% (12)</b>	
• °IV	25,0% (4)	18,8% (3)	<b>21,9% (7)</b>	

**Tabelle 8: Anzahl und Schweregrade der Darmbeteiligung bei akuter GvHD**

Anmerkung: Anzahl für Schweregrade der Darmbeteiligung durch fehlende Werte in der HG MTX sowie UG MTX-ATG um 1 verkleinert

### 3.2.2.3 Akute Graft-versus-Host-Erkrankung mit Leberbeteiligung

Insgesamt konnte bei 32 von 108 Patienten (29,6%) eine akute Leber-GvHD nachgewiesen werden. Signifikante Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer Leberbeteiligung durch die aGvHD waren in keiner der Untersuchungsgruppen nachweisbar.

Hinsichtlich der Schweregrade zeigte sich in der Untergruppe MMF ohne ATG hingegen, dass es zu signifikant mehr schweren aGvHD mit Leberbeteiligung kam. Fünf von insgesamt neun (55,6%) betroffenen Patienten mit MMF erkrankten an einer Leber-GvHD °IV, während in der direkten Vergleichsgruppe mit MTX keiner der sieben Patienten an einer Leber-GvHD °IV erkrankte (Likelihood-Quotient,  $p = 0,037$ ). Trotz Tendenz zur Signifikanz blieb aufgrund der insgesamt kleinen Fallzahl ein Nachweis von mehr schweren Fällen in der Hauptgruppe mit MMF aus (Likelihood-Quotient,  $p = 0,068$ ). Eine Zusammenstellung zu Anzahl und Schweregraden der aGvHD mit Leberbeteiligung ist der nachfolgenden Tabelle 9 zu entnehmen.

	MTX	MMF	Gesamt	Signifikanz
<b>Anzahl Leber-GvHD HG</b>				
• Häufigkeit	31,8% (21/66)	26,2% (11/42)	<b>29,6% (32/108)</b>	$p = 0,666$
<b>Leber-GvHD HG</b>				
• °I	35,0% (7)	18,2% (2)	<b>29,0%(9)</b>	$p = 0,068$
• °II	15,0% (3)	0% (0)	<b>9,7% (3)</b>	
• °III	35,0% (7)	27,3% (3)	<b>32,3% (10)</b>	
• °IV	15,0% (3)	54,5% (6)	<b>29,0% (9)</b>	
<b>Anzahl Leber-GvHD UG mit ATG</b>				
• Häufigkeit	37,8% (14/37)	12,5% (2/16)	<b>30,2% (16/53)</b>	$p = 0,103$
<b>Leber-GvHD UG mit ATG</b>				
• °I	30,8% (4)	0% (0)	<b>26,7%(4)</b>	$p = 0,517$
• °II	15,4% (2)	0% (0)	<b>13,3% (2)</b>	
• °III	30,8% (4)	50,0% (1)	<b>33,3% (5)</b>	
• °IV	23,1% (3)	50,0% (1)	<b>26,7%(4)</b>	
<b>Anzahl Leber-GvHD UG ohne ATG</b>				
• Häufigkeit	24,1% (7/29)	34,6% (9/26)	<b>29,1% (16/55)</b>	$p = 0,553$
<b>Leber-GvHD UG ohne ATG</b>				
• °I	42,9% (3)	22,2% (2)	<b>31,2% (5)</b>	$p = 0,037$
• °II	14,3% (1)	0% (0)	<b>6,2% (1)</b>	
• °III	42,9% (3)	22,2% (2)	<b>31,2%(5)</b>	
• °IV	0% (0)	55,6% (5)	<b>31,2% (5)</b>	

**Tabelle 9: Anzahl und Schweregrade der Leberbeteiligung bei akuter GvHD**

Anmerkung: Anzahl für Schweregrade der Leberbeteiligung durch fehlende Werte in der HG MTX sowie UG MTX-ATG um 1 verkleinert

### 3.2.3 Steroidrefraktärität bei akuter Graft-versus-Host-Erkrankung

Insgesamt war die aGvHD, nach den unter 2.4 definierten Kriterien, bei 32/108 (29,6%) der Patienten im Verlauf als steroidrefraktär zu bewerten. Die häufigsten Fälle wurden dabei in der Untergruppe mit MMF beobachtet (12/26 (46,2%)). Trotz der Tendenz zu signifikant mehr steroidrefraktären Fällen in der Untergruppe mit MMF blieben statistisch signifikante Unterschiede im paarweisen Vergleich aus (siehe Abbildung 7).

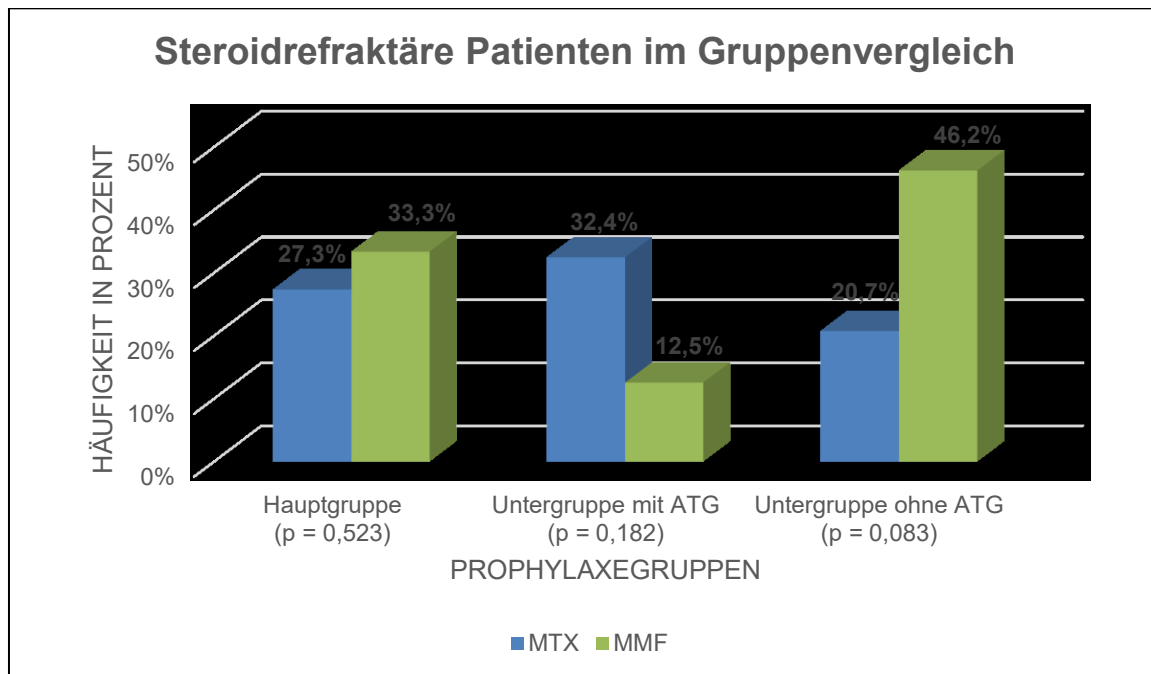


Abbildung 7: Anteil von Patienten mit steroidrefraktärer aGvHD im Gruppenvergleich

## 3.3 Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung

### 3.3.1 Auftreten der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung

An einer cGvHD erkrankten im Beobachtungszeitraum 56 von 201 (27,8%) untersuchten Patienten. Auf die Gruppe, die CSA/MTX zur Prophylaxe einer GVHD erhalten hatte, entfielen dabei 38 (30,4%) Patienten und auf die Gruppe mit CSA/MMF 18 Fälle (23,7%,  $p = 0,334$ ). Im Median manifestierte sich die Erkrankung nach 192 Tagen (70 - 1454 Tage). Patienten, die eine MTX-basierte GvHD-Prophylaxe erhielten, erkrankten im Median 21 Tage früher an einer cGvHD, als die mit MMF behandelten Patienten (178,5 vs. 199,5 Tage,  $p = 0,786$ ). In der Untergruppe MTX mit ATG trat die cGvHD sogar 37 Tage früher (166 vs. 203 Tage,  $p = 0,495$ ) als nach MMF-ATG auf. In den Untergruppen ohne ATG manifestierte sich die cGvHD bei Patienten mit MTX hingegen 19 Tage später (215 vs. 196 Tage,  $p = 0,295$ ).

als bei Patienten mit MMF. Eine Testung auf Normalverteilung ergab lediglich in der Gruppe mit MMF-ATG normalverteilte Werte (5 Fälle).

Nachdem ein Trend zum signifikanten Unterschied in der Verteilung der Stammzellquelle, mit einem erhöhten Anteil von Patienten ( $n = 22/125$ ) mit einer KMT in der Hauptgruppe mit MTX- gegenüber der MMF-Gruppe ( $n = 7/76$ ) auffiel, erfolgte eine zusätzliche Überprüfung der Inzidenz der cGvHD an allen Patienten, die eine PBSZT erhalten hatten. Mit 50/173 Patienten (28,9%) erkrankten fast ebenso viele Patienten mit einer PBSZT an einer cGvHD, wie in der Gesamtheit aller Patienten. Auch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Haupt- und Untergruppen in der Häufigkeit einer cGvHD an Patienten, die eine PBSZT erhalten hatten. Eine Übersicht zur Inzidenz der cGvHD, unter Berücksichtigung der Art der Stammzellquelle, ist in nachfolgender Tabelle 10 dargestellt.

	MTX	MMF	Gesamt	Signifikanz
<b>PBSZT und KMT: cGvHD aufgetreten</b>				
• HG	30,4% (38/125)	23,7% (18/76)	<b>27,8% (56/201)</b>	$p = 0,334$
• UG mit ATG	28,4% (21/74)	13,9% (5/36)	<b>14,5% (26/110)</b>	$p = 0,150$
• UG ohne ATG	33,3% (17/51)	32,5% (13/40)	<b>32,3% (30/91)</b>	$p = 0,999$
<b>Nur PBSZT: cGvHD aufgetreten</b>				
• HG	32,0% (33/103)	24,3% (17/70)	<b>28,9% (50/173)</b>	$p = 0,308$
• UG mit ATG	27,9% (17/61)	12,1% (4/33)	<b>22,3% (21/94)</b>	$p = 0,119$
• UG ohne ATG	38,1% (16/42)	35,1% (13/40)	<b>36,7% (29/79)</b>	$p = 0,819$

**Tabelle 10: Inzidenz der cGvHD im Gruppenvergleich**

### 3.3.1.1 cGvHD bei Patienten mit stattgehabter aGvHD

Von insgesamt 108 an einer aGvHD erkrankten Transplantatempfängern trat nachfolgend bei 38 Patienten (35,2%) eine cGvHD auf. Der Unterschied war mit 25/66 (37,9%) betroffenen Patienten in der MTX-Gruppe und 13/42 (31,0%) in der MMF-Gruppe nicht signifikant ( $p = 0,538$ ). Auch in der Subgruppenanalyse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. So erlitten in der Untergruppe mit ATG 14/37 (37,8%) der Patienten mit MTX versus 2/16 (12,5%) der Patienten mit MMF ( $p = 0,103$ ) eine cGvHD. In der Untergruppe ohne ATG erkrankten 11/29 (37,9%) der mit MTX und 11/26 (42,3%) der mit MMF therapierten Patienten ( $p = 0,788$ ).

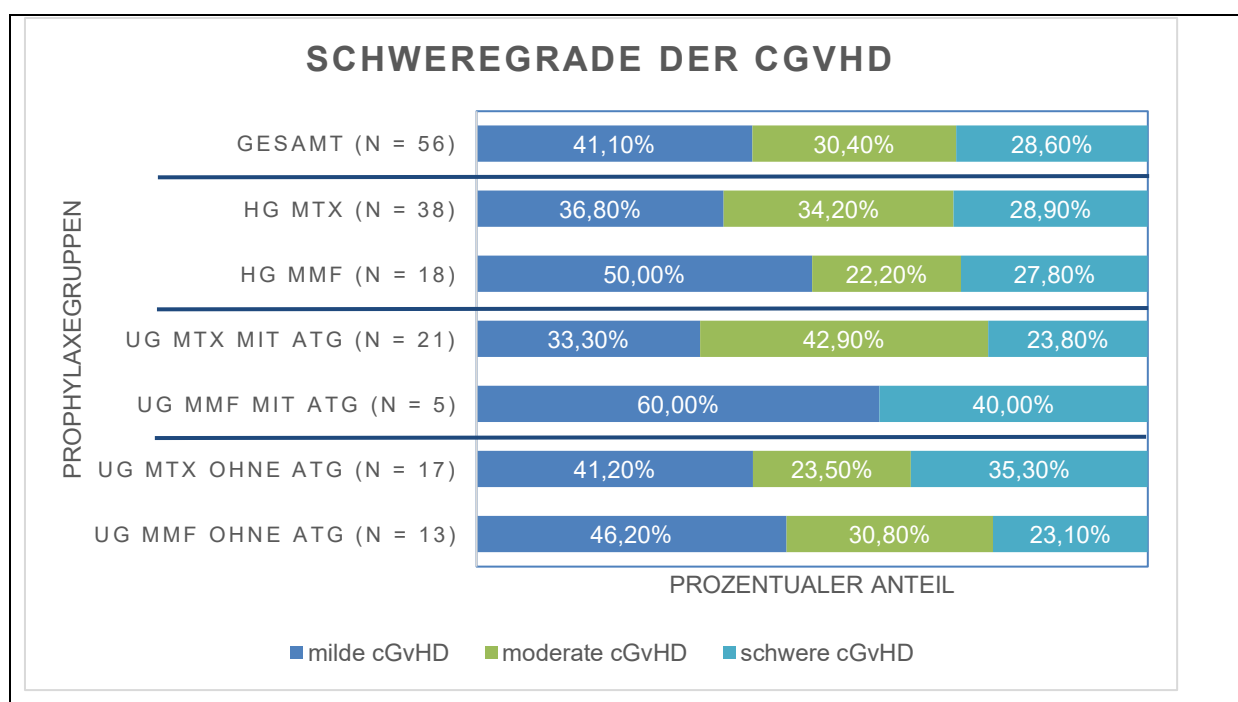
### 3.3.1.2 De novo cGvHD

Bei 18/93 (19,4%) Patienten ohne stattgehabte aGvHD trat nachfolgend eine cGvHD (de novo cGvHD) auf. Es zeigte sich in der Hauptgruppe bei 13/59 (22,0%) der Patienten der MTX-Gruppe gegenüber 5/34 (14,7%) der Patienten der MMF-Gruppe kein relevanter statistischer Unterschied ( $p = 0,430$ ).

Die Untersuchung der Subgruppen wies ebenfalls keine statistisch relevanten Unterschiede auf. So erlitten 7/37 (18,9%) der mit MTX und ATG gegenüber 3/20 (15,0%) der mit MMF und ATG therapierten Patienten eine de novo cGvHD ( $p = 0,999$ ). In der Untergruppe ohne ATG erkrankten entsprechend 6/22 (27,3%) der mit MTX und 2/14 (14,3%) der mit MMF therapierten Patienten an einer cGvHD ( $p = 0,441$ ).

### 3.3.2 Schweregrade der cGvHD

Von den insgesamt 201 untersuchten Patienten erkrankten 56 (27,8%) Patienten an einer cGvHD. Bei Betrachtung der Schweregrade, entsprechend den NIH-Kriterien [12], entfielen 23/56 (41,1%) der Fälle auf eine milde cGvHD, 17/56 (30,4%) auf eine moderate und 16/56 (28,6%) auf eine schwere Ausprägung cGvHD-Symptome. Die statistische Untersuchung ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen (Chi-Quadrat nach Pearson, in HG  $p = 0,577$ ). Eine Übersicht über die Schweregrade der cGvHD in den einzelnen Gruppen ist in nachfolgender Abbildung 8 dargestellt.



**Abbildung 8: Schweregrade der cGvHD**



### 3.4 Cytomegalievirus

Zu einer Aktivierung bzw. einer Reaktivierung des CMV kam es im Beobachtungszeitraum bei 70 der insgesamt 201 Patienten (34,8%). Die häufigsten Virusnachweise wurden dabei in der Gruppe mit MTX und ATG bei 28/74 (37,8%) beobachtet. Wie der nachfolgenden Abbildung 9 zu entnehmen ist, waren in den untersuchten Gruppen keine statistisch relevanten Unterschiede nachweisbar.

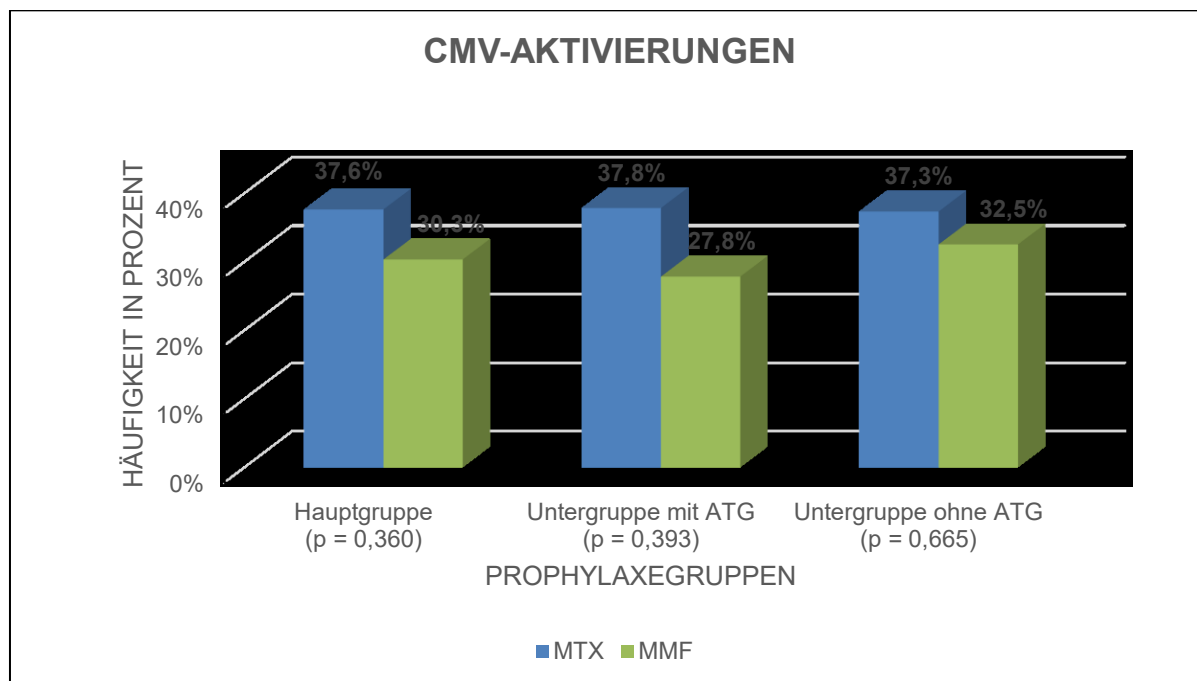


Abbildung 9: CMV-Aktivierungen im Gruppenvergleich

Die Einordnung des CMV-Serostatus von Empfänger und Spender erfolgte wie unter 2.3.2 dargestellt in Gruppen nach niedrigem, moderatem und hohem Risiko. Insgesamt 116 (57,7%) Patienten wurden mit hohem Risiko für eine CMV-Reaktivierung eingestuft. Eine moderate Risikokonstellation wiesen 29 (14,4%) und eine niedrige 56 (27,9%) der Patienten auf. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Verteilung auf die untersuchten Gruppen lagen nicht vor.

Eine CMV-Antigenämie war bei 9/56 (16,1%) der Patienten in der Gruppe mit niedrigem Risiko, bei 6/29 (20,7%) Patienten mit moderatem Risiko und bei 55/116 (47,4%) Patienten der Hochrisikogruppe nachweisbar. In der nachfolgenden Tabelle 11 sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der CMV-Antigenämie sowie die Einteilung in die Risikogruppen mit dem Ergebnis der statistischen Auswertung für die einzelnen Risikogruppen dargestellt.

	<b>MTX</b>	<b>MMF</b>	<b>Gesamt</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>N</b>	<b>125</b>	<b>76</b>	<b>201</b>	<b>-</b>
<b>Zuordnung zum Risiko:</b>				
• niedriges Risiko	24,0% (30/125)	34,2% (26/76)	<b>27,9% (56/201)</b>	p = 0,268
• moderates Risiko	14,4% (18/125)	14,5% (11/76)	<b>14,4% (29/201)</b>	
• hohes Risiko	61,6% (77/125)	51,3% (39/76)	<b>57,7% (116/201)</b>	
<b>CMV-Aktivierungen nach Risiko:</b>				
• niedriges Risiko	20,0% (6/30)	11,5% (3/26)	<b>16,1% (9/56)</b>	p = 0,481
• moderates Risiko	16,7% (3/18)	27,3% (3/11)	<b>20,7% (6/29)</b>	p = 0,646
• hohes Risiko	49,4% (38/77)	43,6% (17/39)	<b>47,4% (55/116)</b>	p = 0,694
<b>N für UG mit ATG</b>	<b>74</b>	<b>36</b>	<b>110</b>	<b>-</b>
<b>Zuordnung zum Risiko:</b>				
• niedriges Risiko	28,4% (21/74)	38,9% (14/36)	<b>31,8% (35/110)</b>	p = 0,508
• moderates Risiko	12,2% (9/74)	8,3% (3/36)	<b>10,9% (12/110)</b>	
• hohes Risiko	59,5% (44/74)	52,8% (19/36)	<b>57,3% (63/110)</b>	
<b>CMV-Aktivierungen nach Risiko:</b>				
• niedriges Risiko	9,5% (2/21)	7,1% (1/14)	<b>8,6% (3/35)</b>	p = 0,999
• moderates Risiko	22,2% (2/9)	33,3% (1/3)	<b>25,0% (3/12)</b>	p = 0,999
• hohes Risiko	54,5% (24/44)	42,1% (8/19)	<b>50,8% (32/63)</b>	p = 0,419
<b>N für UG ohne ATG</b>	<b>51</b>	<b>40</b>	<b>91</b>	<b>-</b>
<b>Zuordnung zum Risiko:</b>				
• niedriges Risiko	17,6% (9/51)	30,0% (12/40)	<b>23,1% (21/91)</b>	p = 0,304
• moderates Risiko	17,6% (9/51)	20,0% (8/40)	<b>18,7% (17/91)</b>	
• hohes Risiko	64,7% (33/51)	50,0% (20/40)	<b>58,1% (53/91)</b>	
<b>CMV-Aktivierungen nach Risiko:</b>				
• niedriges Risiko	44,4% (4/9)	16,7% (2/12)	<b>28,6% (6/21)</b>	p = 0,331
• moderates Risiko	11,1% (1/9)	25,0% (2/8)	<b>17,6% (3/17)</b>	p = 0,576
• hohes Risiko	42,4% (14/33)	45,0% (9/20)	<b>43,4% (23/53)</b>	p = 0,999

Tabelle 11: Zuordnung des CMV-Serostatus sowie Aktivierung nach Risikogruppen

### 3.5 Überleben

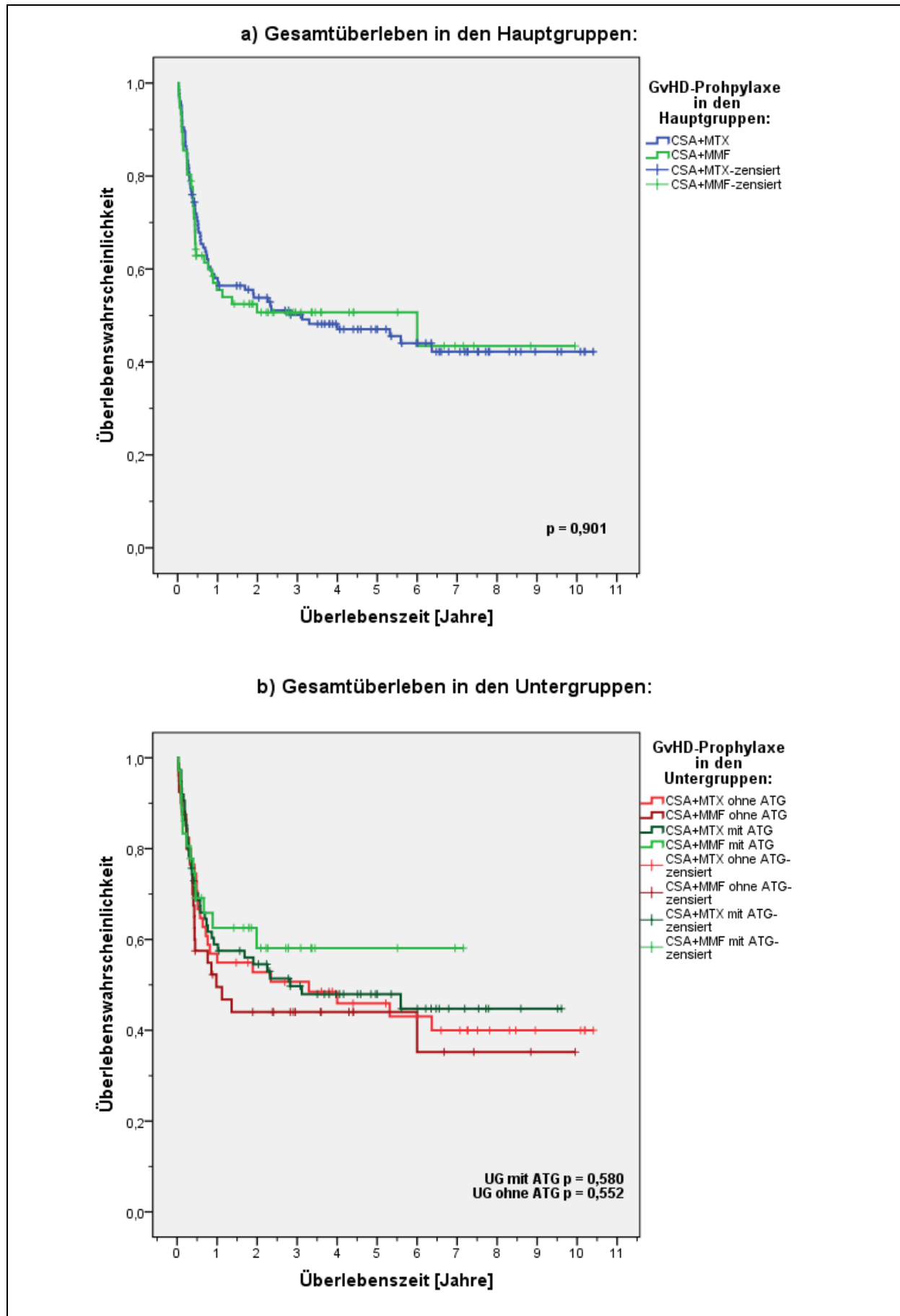
Während des gesamten Beobachtungszeitraumes verstarben insgesamt 104 (51,7%) von 201 der in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten. Davon entfielen 53,6% (67/125) der Patienten auf die MTX- und 48,7% (37/76) auf die MMF-Gruppe ( $p = 0,561$ ). Die Anzahl der Todesfälle in den Untergruppen mit beziehungsweise ohne ATG war vergleichbar und blieb ohne statistische Signifikanz. Die häufigste Todesursache war mit 33,7% (35/104) Fällen infektionsbedingt. Als zweithäufigste Ursache wurde mit 25,0% (26/104) ein Progress der Grunderkrankung dokumentiert und 16,3% (17/104) der Patienten verstarben in Folge einer GvHD. In keiner der untersuchten Gruppen lagen signifikante Unterschiede bezüglich der Mortalität vor.

#### 3.5.1 Gesamtüberleben

Die Gesamtüberlebenszeit in Tagen wurde für alle Patienten mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Im Gesamtkollektiv lag das OS im Median bei 1138 (10 bis 3799 Tage) Tagen. Das OS nach Kaplan-Meier für alle Patienten lag ein Jahr nach HSZT bei 56,5%, nach 3 Jahren bei 50,0% und nach 5 Jahren bei 47,6%. Das mittlere Gesamtüberleben war in den beiden Gruppen (MTX vs. MMF) mit 1857 bzw. 1820 Tagen vergleichbar ( $p = 0,910$ ). Ein signifikanter Unterschied der Gesamtüberlebenszeit konnte mittels des Log-Rank-Tests in keiner der untersuchten Gruppen festgestellt werden (siehe Abbildungen 10 a und b, sowie Tabelle 12).

	MTX	MMF	Gesamt	Signifikanz (Log-Rank-Test)
<b>N</b>	125	76	201	-
<b>Mittleres Überleben (Tage (95%-Konfidenzintervall))</b>				
• HG	1857 (10 - 3799)	1820 (10 - 3633)	<b>1877 (10 – 3790)</b>	-
• UG mit ATG	1778 (11 3507)	1594 (11 - 2612)	-	-
• UG ohne ATG	1807 (10 3799)	1565 (10 - 3633)	-	-
<b>OS der HG</b>				
• 1-Jahres-ÜR	57,2%	55,5%	<b>56,5%</b>	$p = 0,910$
• 3-Jahres-ÜR	50,1%	50,7%	<b>50,0%</b>	
• 5-Jahres-ÜR	47,0%	50,7%	<b>47,6%</b>	
<b>OS der UG mit ATG</b>				
• 1-Jahres-ÜR	58,9%	62,6%	-	$p = 0,580$
• 3-Jahres-ÜR	47,7%	58,1%	-	
• 5-Jahres-ÜR	48,0%	58,1%	-	
<b>OS der UG ohne ATG</b>				
• 1-Jahres-ÜR	54,9%	49,5%	-	$p = 0,552$
• 3-Jahres-ÜR	50,7%	35,2%	-	
• 5-Jahres-ÜR	45,9%	35,2%	-	

Tabelle 12: Gesamtüberlebenszeiten



Abbildungen 10 a und b: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in den a) Hauptgruppen und b) Untergruppen

### 3.5.2 Ereignisfreies Überleben

Das EFS eines Patienten endete entweder mit der Diagnose eines Rezidivs, dem Versterben des Patienten oder mit dem Ende des zuvor definierten Beobachtungszeitraumes. Bei insgesamt 118 Patienten (58,70%) kam es zu einem Ereignis, welches im Median nach 398 Tagen (154 bis 641 Tage) auftrat. In 43 Fällen (36,44%) handelte es sich um ein Rezidiv, weitere 76 Patienten (64,41%) verstarben. Nach einem Jahr betrug die Wahrscheinlichkeit des EFS im Gesamtkollektiv 50,7%, nach drei Jahren 43,1% und nach fünf Jahren 41,5%.

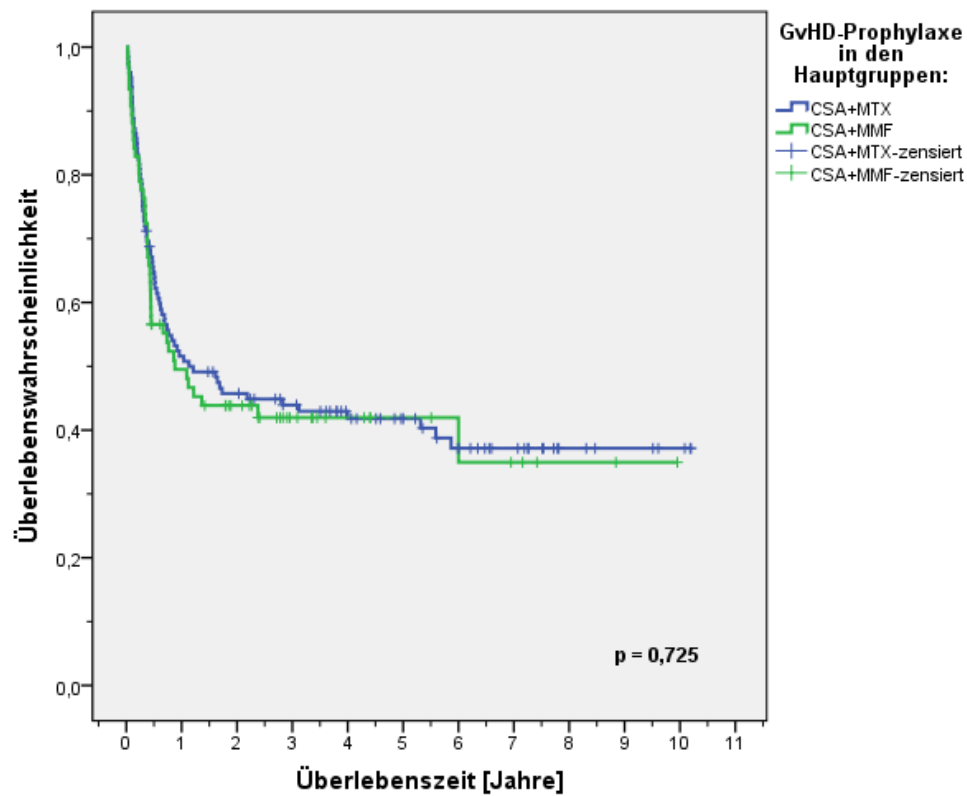
Beim Vergleich der Hauptgruppen zwischen CSA/MTX und CSA/MMF lebten nach einem Jahr mit 51,6% vs. 49,5%, nach drei Jahren 43,9% vs. 41,9%, sowie nach fünf Jahren 41,8% vs. 41,9% der Patienten ereignisfrei ( $p = 0,725$ ). Auch die statistische Analyse der Untergruppen wies bezüglich des EFS, wie in Abbildungen 11 a und b, sowie Tabelle 13 zu sehen, keine signifikanten Unterschiede auf.

	MTX	MMF	Gesamt	Signifikanz (Log-Rank-Test)
<b>N</b>	125	76	<b>201</b>	-
<b>Medianes EFS (Tage (95%-Konfidenzintervall))</b>				-
• HG	413 (0 - 844)	321 (66 - 575)	<b>398 (154 - 641)</b>	-
• UG mit ATG	616 (0 - 1413)	868 (n.b.)	-	-
• UG ohne ATG	299 (0 - 676)	268 (43-492)	-	-
<b>EFS der HG</b>				
• 1 Jahres-ÜR	51,6%	49,5%	<b>50,7%</b>	$p = 0,725$
• 3 Jahres-ÜR	43,9%	41,9%	<b>43,1%</b>	
• 5 Jahres-ÜR	41,8%	41,9%	<b>41,5%</b>	
<b>EFS der UG mit ATG</b>				
• 1 Jahres-ÜR	53,5%	55,0%	-	$p = 0,901$
• 3 Jahres-ÜR	46,1%	46,7%	-	
• 5 Jahres-ÜR	44,3%	46,7%	-	
<b>EFS der UG ohne ATG</b>				
• 1 Jahres-ÜR	49,0%	44,6%	-	$p = 0,589$
• 3 Jahres-ÜR	41,0%	36,7%	-	
• 5 Jahres-ÜR	38,4%	36,7%	-	

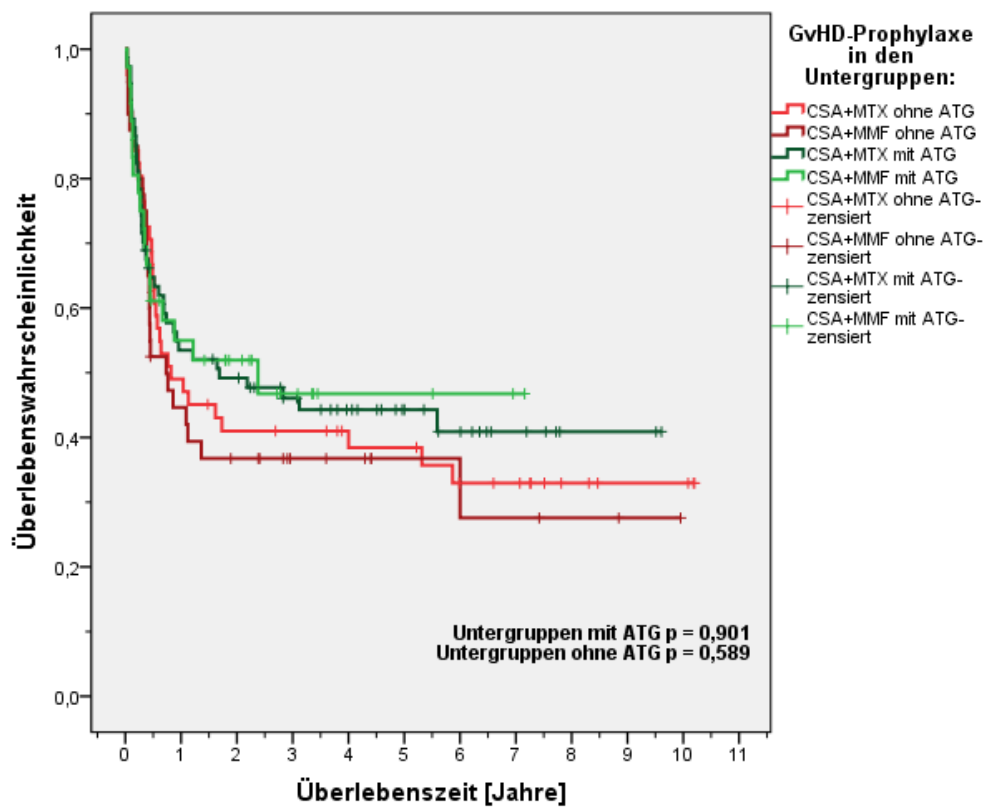
**Tabelle 13: Ereignisfreie Überlebenszeiten**

Abkürzung: n.b. = nicht berechenbar

## a) Ereignisfreies Überleben in den Hauptgruppen:



## b) Ereignisfreies Überleben in den Untergruppen:



Abbildungen 11 a und b: Kaplan-Meier-Kurven des ereignisfreien Überlebens in den a) Hauptgruppen und b) Untergruppen

### 3.5.3 Rezidivfreies Überleben

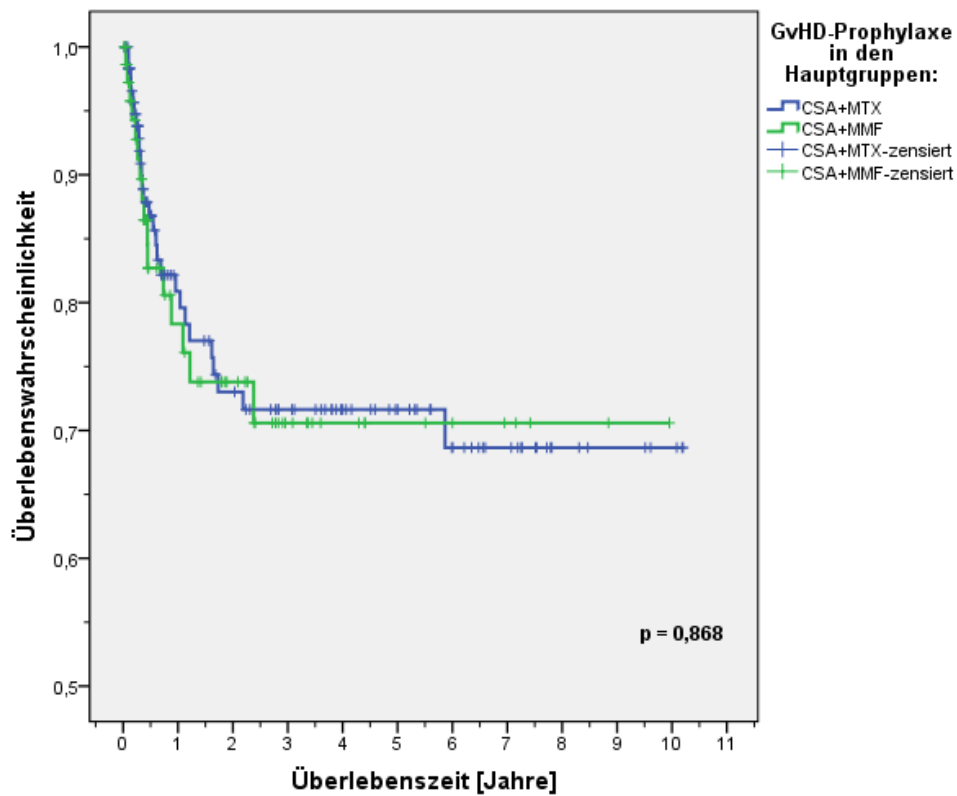
Ein Rezidiv wurde im Median nach 139 Tagen (18 bis 2141) und bei insgesamt 43 (36,44%) Patienten diagnostiziert. In der Gruppe die CSA/MTX als GvHD-Prophylaxe erhalten hatte, trat ein Rezidiv im Median nach 173 Tagen auf, während dieses in der korrespondierenden Gruppe mit CSA/MMF im Median nach 133 Tagen diagnostiziert wurde.

In der Untergruppenanalyse mit ATG wurde in der MTX-Gruppe ein Rezidiv im Median nach 115 Tagen und in der MMF-Gruppe nach 151 Tagen dokumentiert. In den entsprechenden Untergruppen ohne ATG waren es 213 gegenüber 98 Tagen nach HSZT. Nach Testung auf Normalverteilung, die lediglich in der Untergruppe MMF ohne ATG normalverteilte Werte ergab, erfolgte die Signifikanztestung mit dem U-Test nach Mann-Whitney. Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven lagen nicht vor (HG  $p = 0,407$ ; UG mit ATG  $p = 0,401$ ; UG ohne ATG  $p = 0,076$ ). Zur Ermittlung des RFS wurde die Kaplan-Meier-Methode angewendet. Die entsprechenden rezidivfreien Überlebenszeiten sind der Tabelle 14, die Überlebenskurven den Abbildungen 12a und b zu entnehmen. Der Log-Rank-Test ergab hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit keine statistisch signifikanten Unterschiede im paarweisen Vergleich der Haupt- bzw. Untergruppen.

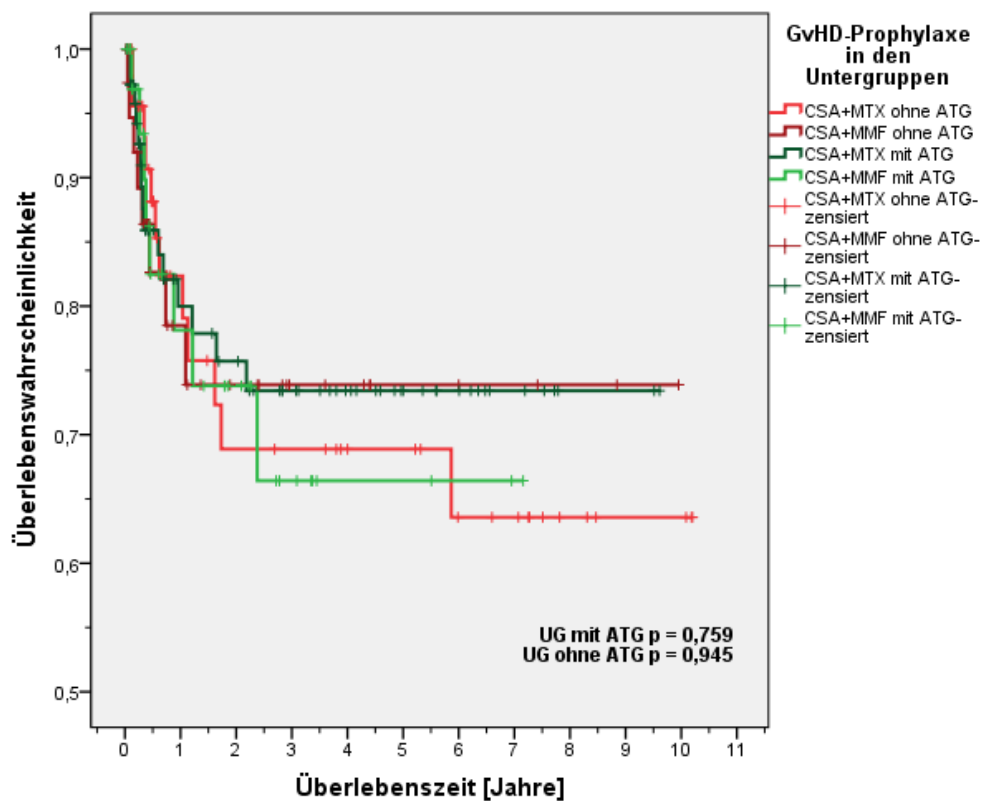
	MTX	MMF	Gesamt	Signifikanz (Log-Rank-Test)
<b>N</b>	125	76	201	-
<b>Mittleres Auftreten Rezidiv (Tage (95%-Konfidenzintervall))</b>				
• HG	316 (149-482)	208 (92-325)	<b>855 (718 - 993)</b>	-
• UG mit ATG	227 (101-352)	275 (48-503)	-	-
• UG ohne ATG	426 (61-791)	141 (31-251)	-	-
<b>RFS</b>				
• 1-Jahres-ÜR	80,9%	80,3%	<b>79,9%</b>	$p = 0,868$
• 3-Jahres-ÜR	71,6%	70,6%	<b>71,3%</b>	
• 5-Jahres-ÜR	71,6%	70,6%	<b>71,3%</b>	
<b>RFS der UG mit ATG</b>				
• 1-Jahres-ÜR	80,3%	78,1%	-	$p = 0,759$
• 3-Jahres-ÜR	73,4%	66,4%	-	
• 5-Jahres-ÜR	73,4%	66,4%	-	
<b>RFS der UG ohne ATG</b>				
• 1-Jahres-ÜR	82,4%	78,5%	-	$p = 0,945$
• 3-Jahres-ÜR	68,9%	73,9%	-	
• 5-Jahres-ÜR	68,9%	73,9%	-	

Tabelle 14: Rezidivfreie Überlebenszeiten

## a) Rezidivfreies Überleben in den Hauptgruppen:



## b) Rezidivfreies Überleben in den Untergruppen:



Abbildungen 12 a und b: Kaplan-Meier-Kurven des rezidivfreien Überlebens nach a) Hauptgruppen (oben) und b) Untergruppen (unten).



### 3.5.4 Nicht-rezidivbedingte Mortalität

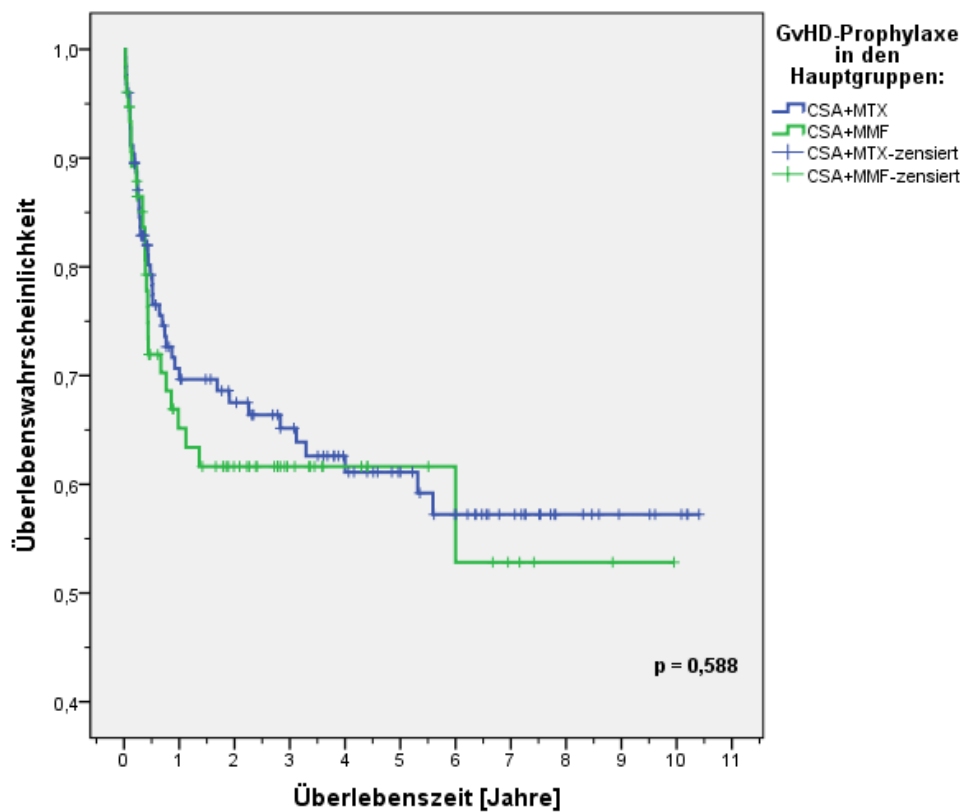
Die NRM bezieht sich auf die nicht durch ein Rezidiv verursachte, sondern durch andere Ursachen als die maligne Grunderkrankung bedingte, Mortalität. Im hier beobachteten Zeitraum verstarben insgesamt 104 von 201 Patienten. Bei 71 Patienten war die Todesursache als nicht-rezidivbedingt einzuordnen. Die NRM betrug in der Gesamtgruppe 67,9% nach einem, 63,5% nach 3 Jahren und 60,5% nach 5 Jahren. Der Unterschied von 69,7% / 65,2% / 61,1% in der MTX-Gruppe erwies sich gegenüber 65,2% / 61,6% / 61,6% als nicht statistisch signifikant ( $p = 0,588$ ). Die Subgruppenanalyse erbrachte keine statistisch relevanten Unterschiede. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 15 dargestellt.

Bei Betrachtung der korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 13 b, fällt insbesondere ein Unterschied zwischen den Untergruppen mit MMF mit und ohne ATG auf, welcher sich jedoch nicht als statistisch signifikant erwies (Log-Rank-Test,  $p = 0,134$ ).

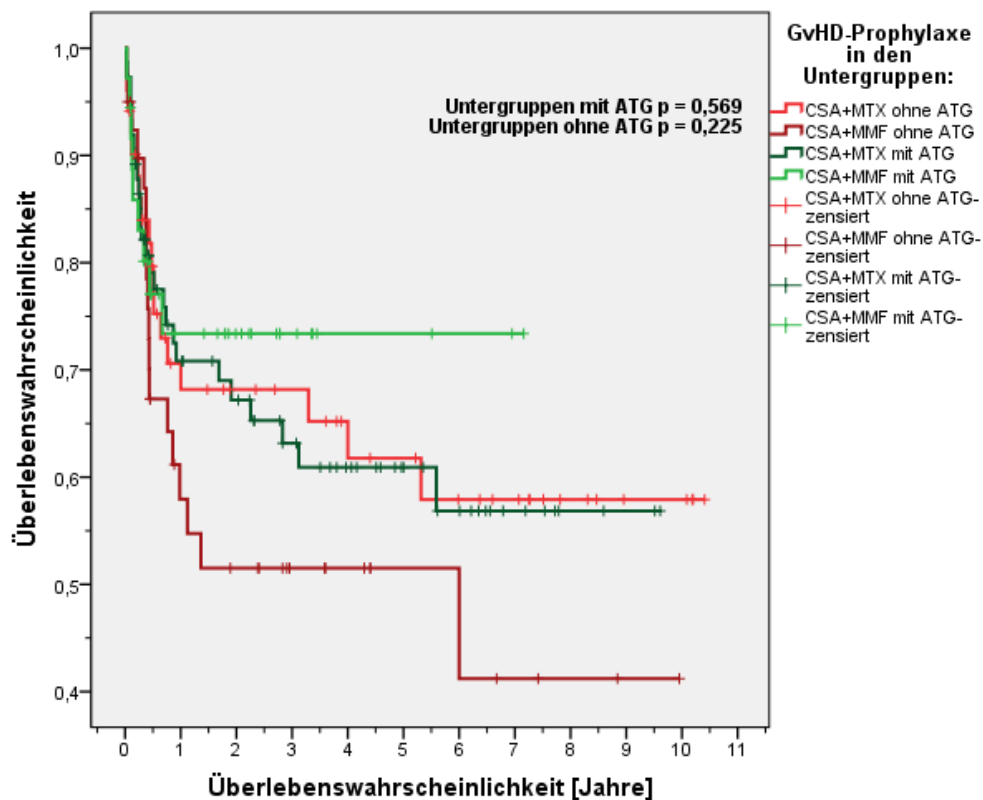
	MTX	MMF	Gesamt	Signifikanz (Log-Rank-Test)
<b>N</b>	125	76	201	-
<b>Mittlere NRM (Tage (95%-Konfidenzintervall))</b>				
• HG	2380 (2050- 709)	2175 (1727-2622)	<b>2327 (2058-2596)</b>	-
• UG mit ATG	2201 (1807-2596)	1941 (1563-2319)	-	-
• UG ohne ATG	2405(1899-2911)	1818 (1229-2407)	-	-
<b>NRM</b>				
• 1-Jahres-ÜR:	69,7%	65,2%	<b>67,9%</b>	$p = 0,588$
• 3-Jahres-ÜR:	65,2%	61,6%	<b>63,5%</b>	
• 5-Jahres-ÜR:	61,1%	61,6%	<b>60,5%</b>	
<b>NRM der UG mit ATG</b>				
• 1-Jahres-ÜR:	70,8%	73,4%	-	$p = 0,569$
• 3-Jahres-ÜR:	63,2%	73,4%	-	
• 5-Jahres-ÜR:	60,9%	73,4%	-	
<b>NRM der UG ohne ATG</b>				
• 1-Jahres-ÜR:	68,2%	58,0%	-	$p = 0,225$
• 3-Jahres-ÜR:	68,2%	51,5%	-	
• 5-Jahres-ÜR:	61,8%	51,5%	-	

**Tabelle 15: Nicht-rezidivbedingte Mortalität**

## a) Nicht-rezidivbedingte Mortalität in den Hauptgruppen:



## b) Nicht-rezidivbedingte Mortalität in den Untergruppen:

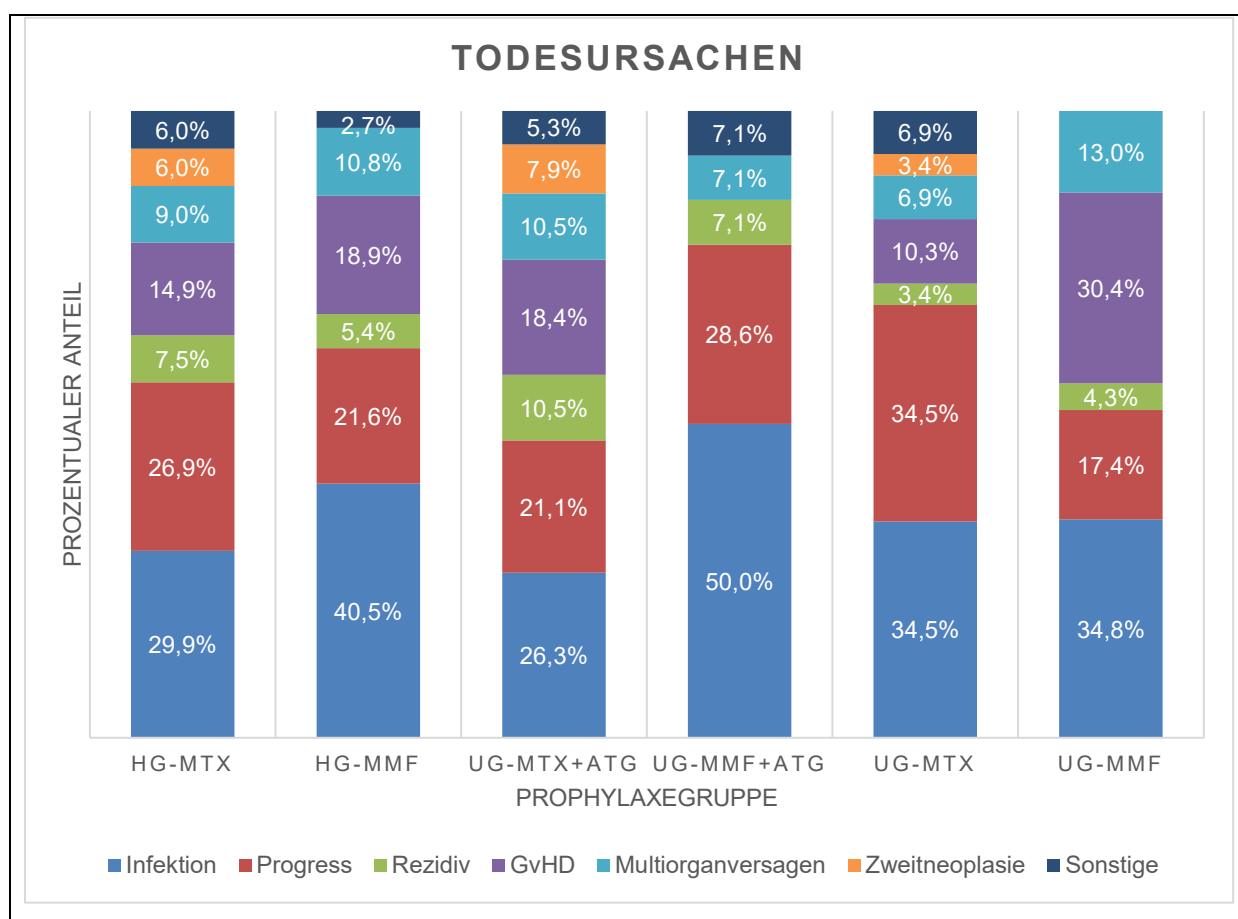


Abbildungen 13a und b: Kaplan-Meier-Kurven der nicht-rezidivbedingten Mortalität in den a) Hauptgruppen und b) Untergruppen.

### 3.5.5 Todesursachen

Die Auswertung der Todesursachen erfolgte nach folgenden Kategorien: Progress der Grunderkrankung, Rezidiv, Tod in Folge von GvHD, Infektionen, nicht-infektionsbedingtes Multiorganversagen, Zweitneoplasie und sonstige Ursachen.

Die häufigste Ursache für ein Versterben war in allen getesteten Gruppen der Tod infolge einer Infektion, gefolgt von einem Progress der Grunderkrankung sowie einer GvHD. In der Hauptgruppe mit MTX verstarben im Vergleich zur MMF-Gruppe mit 29,9% vs. 40,5% an einer Infektion, 14,9% vs. 18,9% an einer GvHD und 34,4% vs. 27,0% an einem Progress bzw. Rezidiv der Grunderkrankung ( $p = 0,467$ ). Die prozentuale Verteilung der Todesursachen ist zur besseren Übersicht in der nachfolgenden Abbildung 14 dargestellt.



**Abbildung 14: Todesursachen im Gruppenvergleich**

Bei Patienten mit zusätzlichem ATG wurde in der MMF-Gruppe ein erhöhter Anteil der infektionsbedingten Todesfälle von 50,0% im Vergleich zu 34,8% ohne ATG ( $p = 0,075$ ) dokumentiert. In der CSA/MTX-Gruppe wurde im Gegensatz zur CSA/MMF-Gruppe keine Erhöhung der infektionsbedingten Mortalität durch die zusätzlich Kombination mit ATG beobachtet ( $p = 0,635$ ). Trotz der zuvor genannten Unterschiede konnte kein statistisch

signifikanter Unterschied der Todesursachen zwischen den verschiedenen Prophylaxegruppen nachgewiesen werden (UG mit ATG  $p = 0,208$ ; UG ohne ATG  $p = 0,224$ ).

### 3.5.6 Bestimmung von Einflussgrößen

Die Cox-Regressions-Analyse ergab für das Gesamtüberleben als beobachtete Zeit folgende Kovariaten, die einen negativen Einfluss auf das Überleben hatten: Schweregrad der aGvHD ( $p = 0,001$ ), aGvHD mit Leberbeteiligung ( $p = 0,002$ ), aGvHD mit Darmbeteiligung ( $p = 0,001$ ), Schweregrad der Leber-aGvHD ( $p = 0,001$ ), Schweregrad der Darm-aGvHD ( $p = 0,001$ ), Steroidrefraktärität der aGvHD ( $p = 0,001$ ). Ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte dahingegen für das Vorhandensein einer cGvHD nachgewiesen werden ( $p = 0,001$ ).

Folgende Kovariaten wurden ebenfalls untersucht, erbrachten allerdings keine signifikante Beeinflussung des Gesamtüberlebens: Diagnose, HLA-Mismatch, männlicher Empfänger mit weiblichem Spender, Intensität des Konditionierungsregimes insgesamt (d.h. MAC/NMAC/RIC), Art der Stammzellquelle, CMV-Serostatus, CMV-Risikogruppen, Auftreten einer CMV-Reaktivierung, Art der durchgeführten GvHD Prophylaxe, Auftreten einer aGvHD, aGvHD mit Hautbeteiligung, Schweregrad der Haut-aGvHD, Schweregrad der cGvHD, Auftreten eines Rezidivs der Grunderkrankung.

Für das EFS als beobachteter Zeitraum zeigten folgende Kovariaten einen negativen Einfluss: Schweregrad der aGvHD ( $p = 0,001$ ), aGvHD mit Leberbeteiligung ( $p = 0,003$ ), aGvHD mit Darmbeteiligung ( $p = 0,001$ ), Schweregrad der Leber-aGvHD ( $p = 0,001$ ), Schweregrad der Darm-aGvHD ( $p = 0,001$ ), Steroidrefraktärität der aGvHD ( $p = 0,001$ ).

Das Auftreten einer aGvHD, einer aGvHD mit Hautbeteiligung sowie der Schweregrad der aGvHD der Haut hatten hingegen keinen signifikanten Effekt auf das EFS. Das Vorhandensein einer cGvHD war demgegenüber mit positivem Einfluss auf das EFS assoziiert ( $p = 0,001$ ). Für den Schweregrad der cGvHD konnte keine signifikante Beeinflussung des EFS gezeigt werden.

Bezog man die beobachtete Zeit auf das RFS, so konnte für das Vorhandensein einer cGvHD ( $p = 0,009$ ) ein positiver Einfluss nachgewiesen werden. Dahingegen konnte unter den getesteten Variablen, einschließlich des Schweregrades der cGvHD, keine signifikante Beeinflussung des Überlebens beobachtet werden.

Eine Untersuchung der folgenden Kovariaten blieb ohne signifikanten Einfluss auf das RFS: Diagnose, HLA-Mismatch, männlicher Empfänger mit weiblichem Spender, Intensität des Konditionierungsregimes insgesamt, Art der Stammzellquelle, CMV-Serostatus, CMV-

Risikogruppen, Auftreten einer CMV-Reaktivierung, Art der durchgeführten GvHD Prophylaxe, Auftreten einer aGvHD, einschließlich deren Schweregrade bzw. Organbeteiligungen und der Steroidrefraktärität der aGvHD.

Darüber hinaus zeigten folgende ebenfalls untersuchte Kovariaten keine signifikante Beeinflussung des EFS: Diagnose, HLA-Mismatch, männlicher Empfänger mit weiblichem Spender, Intensität des Konditionierungsregimes insgesamt, Art der Stammzellquelle, CMV-Serostatus, CMV-Risikogruppen, Auftreten einer CMV-Reaktivierung, Art der durchgeführten GvHD Prophylaxe.

Für die NRM als beobachteten Zeitraum hatten folgende Kovariaten einen negativen Einfluss: Intensität des Konditionierungsregimes insgesamt (d.h. MAC/NMAC/RIC,  $p = 0,051$ ), Schweregrad der aGvHD ( $p = 0,001$ ), aGvHD mit Leberbeteiligung ( $p = 0,002$ ), aGvHD mit Darmbeteiligung ( $p = 0,001$ ), Schweregrad der Leber-aGvHD ( $p = 0,001$ ), Schweregrad der Darm-aGvHD ( $p = 0,001$ ), Steroidrefraktärität der aGvHD ( $p = 0,001$ ).

Ein positiver Einfluss auf die NRM konnte hingegen für die Präsenz einer cGvHD ( $p = 0,027$ ) nachgewiesen werden.

Außerdem wurden folgende Kovariaten ebenfalls untersucht, erbrachten allerdings keine signifikante Beeinflussung der NRM: Diagnose, HLA-Mismatch, männlicher Empfänger mit weiblichem Spender, Art der Stammzellquelle, CMV-Serostatus, CMV-Risikogruppen, Auftreten einer CMV-Reaktivierung, Art der durchgeführten GvHD-Prophylaxe, Auftreten einer aGvHD, sowie der Häufigkeit und Schweregrade einer Hautbeteiligung der aGvHD. Der Schweregrad einer cGvHD blieb unterdessen ohne signifikante Beeinflussung der NRM.

Die Korrelationsanalyse ergab eine signifikante, geringe positive Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Auftreten einer cGvHD (Spearman-Rho,  $p = 0,030$ , Korrelationskoeffizient = 0,290). Des Weiteren zeigte sich eine geringe positive Korrelation zwischen dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation und dem zeitlichen Auftreten einer aGvHD in Tagen nach Transplantation (Spearman-Rho,  $p = 0,019$ , Korrelationskoeffizient = 0,227).

Kein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen den Überlebenszeiten und dem Patientenalter bei Transplantation, sowie dem zeitlichen Auftreten von akuter und chronischer GvHD nachgewiesen werden.

In nachfolgender Tabelle 16 sind die wesentlichen Einflussgrößen des Überlebens aus der Cox-Regressions- und Korrelationsanalyse zusammengefasst.

Merkmal	OS	EFS	RFS	NRM	Methode
<b>Schweregrad der aGvHD</b>	p=0,001	p=0,001	-	p=0,001	• Cox-Regression
<b>aGvHD nach Organbeteiligung:</b>					
• Darm	p=0,001	p=0,001	-	p=0,001	• Cox-Regression
• Leber	p=0,002	p=0,003	-	p=0,002	
<b>aGvHD-Schweregrad nach Organbeteiligung:</b>					
• Darm	p=0,001	p=0,001	-	p=0,001	• Cox-Regression
• Leber	p=0,001	p=0,001	-	p=0,001	
<b>Steroidrefraktärität der aGvHD</b>	p=0,001	p=0,001	-	p=0,001	• Cox-Regression
<b>Auftreten einer cGvHD</b>	p=0,001	p=0,001	p=0,009	p=0,027	• Cox-Regression
<b>Korrelationsanalyse:</b>					
• Korrelationskoeffizient	0,290				• Rangkorrelation nach Spearman
• Signifikanz	p=0,019				
<b>Art des Konditionierungsregimes</b>	-	-	-	p=0,051	• Cox-Regression

Tabelle 16: Zusammenfassung der Einflussgrößen des Überlebens

### 3.6 Therapiekosten im Vergleich

Für den Beispielpatienten (Größe: 1,70 m, Gewicht: 80 kg) entsteht nach der Formel von Mosteller eine Körperoberfläche von 1,94 m<sup>2</sup>. [75] Zur groben Berechnung der Therapiekosten wurde MTX-Lederle (PZN 03362531) mit einem Preis für eine einzelne 25 mg Ampulle von 12,63 € zugrunde gelegt. Für den MMF-Patienten wurde für die Zeit der i.v.-Therapie „Cellcept“ 500 mg (PZN 00080016) mit Kosten von 25,12 € pro Ampulle ausgewählt. Ab Tag 20 erfolgte für dieses Rechenbeispiel die Oralisierung des MMF unter Verwendung von „Myfortic“ (PZN 01755396) 360 mg mit einem Preis von 3,78 € pro Tablette. Inklusiv des Ausschleichens des MMF ab Tag 40 bestand ein Bedarf von 70 Tabletten „Myfortic“. Dabei entstanden die in der nachfolgenden Tabelle 17 aufgeführten Kosten. Die Kosten für den Kombinationspartner CSA blieben unberücksichtigt, da für beide Gruppen ein vergleichbarer Kostenanteil angenommen wurde.

	MTX				MMF		
Applikationstag	+1	+3	+6	+11	+1	+2-20	+20-61
<b>Geplante Dosierung</b>	15 mg/m <sup>2</sup> KÖF	10 mg/m <sup>2</sup> KÖF	10 mg/m <sup>2</sup> KÖF	10 mg/m <sup>2</sup> KÖF	3x 15 mg/kg KG	3x 15 mg/kg KG	2x360 mg, 2x/Tag
<b>Applizierte Dosis</b>	29,1 mg	19,4 mg	19,4 mg	19,4 mg	3x 1,2g	3x 1,2g	2x 720 mg
<b>Darreichungsform</b>	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.	p.o.
<b>Benötigte Ampullen pro Tag</b>	2x 25mg	1x 25mg	1x 25mg	1x 25mg	9x 500mg	9x 500mg	4x 360 mg
<b>Therapiekosten pro Tag</b>	25,26 €	12,63 €	12,63 €	12,63 €	226,08 €	226,08 €	15,12 € *
<b>Therapiekosten (kumulativ)</b>	25,26 €	37,89 €	50,51 €	<b>61,14 €</b>	226,08 €	4521,6 €	<b>4786,2 €</b>

Tabelle 17: Vergleich der Therapiekosten

## 4 Diskussion

Die Vermeidung einer aGvHD einerseits und der gleichzeitige Erhalt eines GvL-Effektes andererseits stellen weiterhin eine Herausforderung in der Durchführung einer allo-HSZT dar. Während der GvL-Effekt effektiv zur Bekämpfung der Grunderkrankung und Senkung des Rezidivrisikos beiträgt, können sowohl aGvHD als auch cGvHD in Abhängigkeit von der Ausprägung der Symptome das Überleben der Patienten beeinflussen. [10, 26, 38, 67, 77, 78] Mit steigendem Schweregrad steigt in der Regel der Bedarf an immunsuppressiver Therapie, welche neben einer verstärkten Infektanfälligkeit und Minderung des GvL-Effektes auch einen Einfluss auf die Lebensqualität (QoL) der Patienten hat. [18, 35, 73, 74, 79] Sowohl die GvHD selbst als auch Folgeerkrankungen, wie beispielsweise eine Steroidmyopathie oder eine Osteoporose beeinträchtigen die QoL nach allo-HSZT. [26, 79] Somit kommt der Prävention schwerer Verlaufsformen einer GvHD eine entscheidende Bedeutung zu.

Die Kombination aus CSA und MTX die bereits seit Mitte der 1980er Jahre erfolgreich zur Prävention einer GvHD Anwendung findet, ist mit unerwünschten Nebenwirkungen assoziiert. [43, 80] Hervorzuheben sind hierbei insbesondere Mukosiden, sowie die Myelotoxizität, welche das Engraftment nach allo-HSZT verlängern kann. [49, 50, 57, 61, 62] Das Nebenwirkungsprofil der Kombination aus CSA und MMF, welche seit Beginn der Jahrtausendwende für die GvHD-Prophylaxe nach allo-HSZT eingesetzt wird, bietet Vorteile gegenüber CSA/MTX. [48] So konnte für MMF im Vergleich zu MTX eine geringere Assoziation mit Mukosiden, sowie ein schnelleres Engraftment nachgewiesen werden [49–52, 57]. Andererseits ist eine höhere Wahrscheinlichkeit für virale Infektionen unter MMF beschrieben. [24, 49, 64] Größere prospektive Studien über die Effektivität im direkten Vergleich zwischen MTX und MMF mit langen Nachbeobachtungszeiten sind weiterhin rar. Diese werden jedoch zur Evaluation der Effektivität benötigt, da die GvHD-Prophylaxe nicht nur das Auftreten einer aGvHD beeinflusst, sondern auch einen wichtigen Einfluss auf die Inzidenz der cGvHD und damit auch auf das RFS hat. [34, 67]

In der vorliegenden Arbeit wurde die Effektivität einer GvHD-Prophylaxe bestehend aus CSA und MTX mit der Kombination aus CSA und MMF bei insgesamt 201 Patienten, die im Zeitraum von 2000 bis einschließlich 2010 an der Universitätsmedizin Rostock eine allo-HSZT erhalten haben, verglichen. Das vorliegende Patientenkollektiv wurde mit Hauptaugenmerk auf das Vorhandensein und den Schweregrad der akuten beziehungsweise chronischen GvHD untersucht und deren Einfluss auf das Überleben evaluiert. Zudem wurden Einflussfaktoren auf das Überleben erarbeitet.

## 4.1 Vergleichsstudien

Zur Einordnung der Ergebnisse in den gegenwärtigen wissenschaftlichen Kontext finden vornehmlich vier größere Studien der Jahre 2004 bis 2010 [50–52, 57], sowie zwei aktuelle Untersuchungen aus dem Jahr 2015 [46, 47] Verwendung. Eine vergleichende Übersicht mit Details der Studien kann der nachfolgenden Tabelle 18 entnommen werden.

	<b>Rostocker Daten dieser Arbeit</b>	<b>Bolwell et al. [57]</b>	<b>Neumann et al. [50]</b>	<b>Perkins et al. [51]</b>	<b>Piñana et al. [52]</b>	<b>Hamilton et al. [47]</b>	<b>Hamad et al. [46]</b>
<b>Studiendesign</b>	retrospektiv	prospektiv	retrospektiv	prospektiv	retrospektiv	retrospektiv	retrospektiv
<b>Gruppengröße</b> • MTX • MMF	125 76	19 21	67 26	47 42	93 52	67 174	71 172
<b>Follow-Up in Monaten (Range)</b> • MTX • MMF	58 (4 – 124) 33 (4 – 119)	21 (k.A.) 23 (k.A.)	39 (1 – 173) 17 (2 – 65)	k.A. k.A.	57 (16 – 105) 24 (4 – 41)	144 (4 – 170) 65 (3 – 155)	Nur Gesamtkohorte 60 (2 – 118)
<b>Alter in Jahren (Range)</b> • MTX • MMF	47,0 (15 – 69) 48,5 (16 – 71)	46 (16 – 62) 49 (19 – 60)	32 (17 – 51) 39 (22 – 57)	51 (25 – 70) 50 (23 – 66)	54 (23 – 70) 57 (18 – 71)	45 (18 – 62) 47 (19 – 68)	44 (17 – 61) 48 (19 – 61)
<b>Konditionierung</b>	RIC, MAC, NMAC	alle MAC	alle MAC	90% MAC	alle RIC	alle MAC	alle MAC
<b>Spendercharakteristiken</b>	MRD, MUD, misMUD	alle MRD	alle MRD	MRD, MUD, misMUD	alle MRD	alle MRD	alle MRD
<b>Art der Stammzellquelle</b>	PBSZ, sowie KM	alle KM	PBSZ, sowie KM	alle PBSZ	alle PBSZ	>90% KM, <10%PBSZ	alle PBSZ
<b>MTX</b>	15mg/m <sup>2</sup> d+1, 10mg/m <sup>2</sup> d+3,6,(+11)	5mg/m <sup>2</sup> d+1,3, 6,11	15mg/m <sup>2</sup> d+1, 10mg/m <sup>2</sup> d+3,6	15mg/m <sup>2</sup> d+1, 10mg/m <sup>2</sup> d+3,6,11	10mg/m <sup>2</sup> d+1,3,6	5mg/m <sup>2</sup> d+1,3, 6,11	15mg/m <sup>2</sup> d+1, 10mg/m <sup>2</sup> d+3,6,11
<b>MMF</b>	3x 15mg/kg täglich	1,5 g täglich	2 – 3 g täglich	2x 15mg/kg täglich	3x 15mg/kg täglich	1,5 g täglich	3x 15mg/kg täglich
<b>CNI (Zielspiegel)</b>	CSA (180 – 250 ng/ml)	CSA (200 ng/ml)	CSA (200 – 300 ng/ml)	Tac (5 – 15 ng/ml)	CSA (200–300 ng/ml)	CSA (200 – 500 ng/ml)	CSA (200 – 400 ng/ml)

**Tabelle 18: Übersicht zu den Vergleichsstudien**

CNI = Calcineurin-Inhibitor, k.A.: keine Angaben, MRD = HLA-identer Familienspender, MUD = HLA-identer Fremdspender, misMUD = HLA-teilkompatibler Fremdspender, Tac = Tacrolimus.

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, handelt es sich bei den bisher publizierten Studien hauptsächlich um retrospektive Analysen, die sich insbesondere in der verabreichten Dosierung der Medikamente, als auch hinsichtlich der Nachbeobachtungszeiten unterscheiden. Dabei ist ersichtlich, dass die vorliegende Arbeit eine verhältnismäßig lange Nachbeobachtungszeit sowie repräsentative Gruppengröße bei mit MMF therapierten



Patienten aufweist. Über ein längeres Nachbeobachtungsintervall bzw. höhere Anzahl an mit MMF therapierten Patienten berichteten in dieser Auswahl lediglich Hamilton et al. [47]

## **4.2 Akute Graft-versus-Host-Erkrankung**

### **4.2.1 Auftreten der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung**

Im Allgemeinen wird die Wahrscheinlichkeit an einer aGvHD zu erkranken in der Literatur, in Abhängigkeit von der HLA-Kompatibilität, mit 35-80% beschrieben. [14] Dabei kann eine Stammzellspende von einem HLA-differenten Fremdspender im Vergleich zu einer HLA-identen Stammzellspende mit einem erhöhtem Risiko für das Auftreten einer akuten bzw. chronischen GvHD sowie einer erhöhten Mortalität einhergehen. [14, 17, 18]

In der hier vorgestellten Studie lag die Rate der aGvHD °I-IV in der MTX-Gruppe bei 52,8% und in der MMF-Gruppe bei 55,3%, die der aGvHD °II-IV bei entsprechend 35,8% bzw. 34,2%. Diese Ergebnisse sind z.B. mit den Resultaten der retrospektiven Studie von Piñana et al. vergleichbar. So sahen sie für die Kombination von CSA mit MTX eine Rate von 48% und für die Kombination mit MMF eine Rate von 50% aGvHD °I-IV. [52] Auch bei isolierter Betrachtung der Inzidenz von aGvHD °II-IV erwiesen sich beide Prophylaxen mit einer Inzidenz von 38% in der MTX- und 33% in der MMF-Gruppe als gleichwertig. [52] Obwohl in der dortigen Studie ausschließlich MRD-Spender und RIC-Regime Verwendung fanden, lagen die Inzidenzen im Vergleich zu dieser Arbeit nur geringfügig niedriger. Bei einem Anteil von ca. 64% Fremd Spendern in der vorliegenden Analyse wären größere Unterschiede zu erwarten gewesen. Am ehesten ist dafür die zusätzliche Gabe von ATG bei einem Großteil der Patienten mit Fremd Spendern in dieser Untersuchung ursächlich. [55, 81] Darüber hinaus könnte auch der im Vergleich zur vorliegenden Arbeit erhöhte Anteil von männlichen Empfängern mit weiblichen Spendern zur Erhöhung der aGvHD-Inzidenz in der Analyse von Piñana et al. beigetragen haben. Studien konnten zeigen, dass diese Geschlechterkombination mit einer erhöhten Inzidenz an aGvHD assoziiert ist. [20, 82–84] So erhielten 30% der mit MTX und 27% der mit MMF therapierten Patienten Piñanas eine solche Kombination, während in der hier vorgelegten Analyse lediglich 16,0% bzw. 18,4% der männlichen Patienten Stammzellen von einem weiblichen Spender erhielten. [52]

Zudem beeinflusst die Intensität der Konditionierungstherapie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer GvHD. So sind klassische gegenüber intensitätsreduzierten Konditionierungsregimen mit einer erhöhten Rate an schwereren aGvHDs assoziiert. [14, 19] Ursächlich scheint der durch die intensivere Chemotherapie erhöhte Gewebeschaden mit konsekutiv gesteigerter Zytokinausschüttung zu sein, der das Auftreten einer GvHD triggern kann. [14, 19] So konnten Pérez-Simón et al. zeigen, dass 67% der myeloablativ konditionierten und 44% der intensitätsreduziert konditionierten Patienten eine aGvHD

entwickelten. Zudem war die Inzidenz einer aGvHD °II-IV in der Gruppe der intensitätsreduzierten Konditionierungen niedriger (39% vs. 29%). Beide Unterschiede erwiesen sich als statistisch signifikant. [85]

Des Weiteren erwiesen sich die hier vorgestellten Ergebnisse gut vereinbar mit Studien, die ausschließlich MRD-Spender und Patienten mit MAC-Regimen zur Vorbereitung berücksichtigten. [46, 46, 47, 50, 57] Drei der vier Studien berichteten über eine Gleichwertigkeit von MTX und MMF bezüglich der Inzidenz einer aGvHD. Dementsprechend erkrankten 37-39% der mit MTX und 37-46% der mit MMF behandelten Patienten an einer aGvHD °II-IV. [47, 57] Neumann et al. sahen in ihrer retrospektiven Analyse ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Inzidenz einer aGvHD °II-IV. Im Vergleich zur vorliegenden Studie zeigten sich dort jedoch mit 61% in der MTX-Gruppe deutlich erhöhte Inzidenzen, während sich die Ergebnisse mit 38% in der MMF-Gruppe als vergleichbar erwiesen. Als ursächlich für die Unterschiede zwischen den Gruppen sahen Neumann et al. eine durch den retrospektiven Charakter bedingte Inhomogenität der Gruppenzusammensetzung mit Nachteilen in der MTX-Gruppe an. [50] Hamad et al. berichteten dahingegen über eine signifikant niedrigere Inzidenz einer aGvHD °II-IV mit 45,1% in der CSA/MMF- gegenüber 74,4% in der CSA/MTX-Gruppe. Während sich die Ergebnisse aus der MMF-Gruppe gut sowohl mit den hier vorgestellten als auch den Ergebnissen von Bolwell, Hamilton und Neumann et al. vergleichen lassen, erscheinen die Resultate der MTX-Gruppe von Hamad et al. deutlich erhöht. [46, 47, 50, 57] Die von Hamad et al. untersuchten Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich der Konditionierungen, des Patientenalters, sowie des Risikostatus der Erkrankung. Die MTX-Gruppe war daher gegenüber der MMF-Gruppe von Hamad et al. benachteiligt. Auch erfolgte die Datenerhebung in der MTX-Gruppe über einen nicht bezeichneten Zeitraum bis 2009, die der MMF-Gruppe ab 2009, so dass auch unterschiedliche Transplantationsbedingungen für die Unterschiede, wie beispielsweise die Verbesserungen der Supportivtherapie, in Betracht kommen. [46]

Eine deutlich höhere Inzidenz der aGvHD wies die prospektive Studie von Perkins et al. auf, die Tac/MTX mit Tac/MMF in der Prophylaxe der aGvHD verglichen. [51] Die Inzidenz einer aGvHD °II-IV war mit 79% der mit Tac/MTX und 78% der mit Tac/MMF behandelten Patienten fast identisch. Perkins et al. führten diese erhöhten Raten auf einen hohen Anteil niereninsuffizienter Patienten sowie auf eine myeloablative Konditionierung bei fast 90% der Patienten und eine Fremdspendertransplantation bei rund 50% der Patienten zurück. Dennoch berichten auch Perkins et al. von statistischer Gleichwertigkeit von Tac/MTX und Tac/MMF. [51] Allerdings muss beachtet werden, dass der Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus in Deutschland keine Zulassung zur Prophylaxe einer GvHD nach allo-HSZT besitzt.

Unterschiede zeigten sich in der Auswertung dieser Analyse bezüglich des Auftretens der aGvHD nach allo-HSCT mit einem im Median signifikant späteren (36 vs. 26 Tage) Auftreten bei Patienten, die MMF anstelle von MTX erhalten haben. Über eine ähnliche Beobachtung berichtete auch die retrospektive Analyse von Piñana et al. Dort erkrankten Patienten mit MTX als Prophylaxe im Median nach 36 (16 bis 139) Tagen und damit 13 Tage früher als Patienten mit MMF, welche im Median nach 49 (18 bis 138) Tagen eine aGvHD erlitten. [52] Ursächlich dafür könnte die höhere Zytotoxizität von MTX gegenüber MMF sein, die mit einer konsekutiv stärkeren Zytokinausschüttung einhergehen kann. [14, 19] Zwar führte diese nicht zu einer erhöhten Inzidenz der aGvHD, jedoch könnte sie ein früheres Auftreten bedingt haben. Zudem konnte gezeigt werden, dass MMF im Vergleich zu MTX ein früheres Engraftment begünstigt. [46, 47, 50, 51, 57]

#### **4.2.2 Schweregrade der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung**

Eine aGvHD °I-II geht durch den von ihr ausgehenden GvL-Effekt, im Vergleich zu Patienten ohne aGvHD, mit einem besseren Gesamtüberleben einher. [38] Demgegenüber führt eine aGvHD °III-IV zu einer gesteigerten NRM und sollte idealerweise durch die GvHD-Prophylaxe vermieden werden. [38]

In der aktuellen Analyse erwiesen sich MTX und MMF hinsichtlich der Gesamtschweregrade des Auftretens einer aGvHD in allen getesteten Gruppen als gleichwertig. Auch bezüglich des Auftretens einer aGvHD °III-IV zeigten sich nach CSA/MTX mit 24,4% bzw. mit 27,6% nach CSA/MMF keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die hier vorgelegten Ergebnisse bestätigen die von Piñana et al. beschriebenen Beobachtungen, die eine Gleichwertigkeit von MTX und MMF hinsichtlich der Schweregrade der aGvHD nachwiesen. Jedoch beobachteten sie mit insgesamt 18% aGvHD °III-IV seltener schwere Verläufe als in dieser Analyse. Diese Unterschiede sind am ehesten dadurch zu erklären, dass in der Analyse von Piñana et al. ausschließlich Patienten mit RIC und HLA-identem Familienspender eingeschlossen wurden. Demgegenüber fanden in dieser Studie, wie unter 4.2.1 bereits erläutert, auch Stammzellen von Fremd Spendern (54,7% MUD, 9,0% misMUD) und myeloablative Konditionierungen (25,9%) Verwendung, wodurch das vorliegende Patientenkollektiv im Vergleich ein höheres Gesamtrisiko für das Auftreten einer aGvHD aufwies. [14, 19]

Unterdessen berichteten Perkins et al. in ihrer randomisierten kontrollierten Studie von einer signifikant erhöhten Inzidenz an schweren aGvHD °III-IV unter Tac/MMF gegenüber Tac/MTX (19% vs. 4%). Die dort durchgeführte Subgruppenanalyse konnte zusätzlich zeigen, dass dieser Unterschied lediglich bei Patienten mit unverwandten Spendern signifikant blieb. Bei Patienten mit MRD erwies sich die Inzidenz der aGvHD °III-IV als

vergleichbar (11% vs. 4%). Jedoch führten Perkins et al. dies auf die Möglichkeit zurück, dass größere Anteile der betreffenden Patienten mit MMF unterdosiert gewesen sein könnten. Einige Patienten mit schweren Darmbeteiligungen durch die aGvHD erhielten nämlich MMF in oraler Form. [51] Obwohl dadurch die Aussagekraft eventuell eingeschränkt wurde, berichtete auch eine kürzlich erschienene große retrospektive Studie von Al-Kadhimi et al. [86] über eine hohe Inzidenz von aGvHD °III-IV unter Tac/MMF, nach hauptsächlich konventioneller Konditionierung. Es zeigte sich neben einer hohen Inzidenz der aGvHD °III-IV (22,3% bei MRD- und 36,5% bei MUD-Konstellation), dass Patienten mit einem MUD gegenüber einem MRD unter Tac/MMF ein erhöhtes Risiko für eine aGvHD °III-IV, sowie eine erhöhte NRM aufwiesen. [86] Zudem berichteten Hamilton et al. in ihrer aktuellen Analyse über eine Assoziation von MMF mit schweren Verläufen der aGvHD °III-IV. Mit einer Inzidenz von 12% in der MTX und 17% in der MMF-Gruppe waren die Resultate zwar leicht, aber nicht statistisch signifikant erhöht. In der Multivarianzanalyse war das Risiko eine aGvHD °III-IV nach GvHD-Prophylaxe mit CSA/MMF zu erleiden gesteigert. [47] Im Gegensatz zu der hier vorgelegten Untersuchung berücksichtigten Hamilton et al. jedoch nur Patienten nach myeloablativer Konditionierungstherapie, welche Stammzellen von einem MRD erhielten. Die Autoren vermuteten, dass die verwendete reduzierte Gesamtdosis von 1,5g MMF täglich im Vergleich zu MTX weniger effektiv eine aGvHD °III-IV verhindern könne. [47] Auch Al-Kadhimi et al. nutzten mit 3x täglich 10 mg/kg KG im Vergleich zur vorliegenden Analyse mit 3x täglich 15mg/kg KG ebenfalls eine reduzierte MMF-Dosierung. [86] Demgegenüber zeigten die Ergebnisse von Hamad et al., dass sich die Inzidenz einer aGvHD °III-IV mit 21,1% in der MMF- und 28,1% in der MTX-Gruppe nicht signifikant unterschied. Diese berücksichtigten ebenfalls ausschließlich MAC- und MRD-Konstellationen, nutzten jedoch mit 3x täglich 15mg/kg KG eine höhere MMF-Dosis. Einschränkend auf die dort erzielten Ergebnisse könnten sich jedoch die bereits unter 4.2.1 erwähnten Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung ausgewirkt haben. [46]

Hamilton et al. schlussfolgerten, dass MMF in der reduzierten Dosis MTX in der Prävention von schweren aGvHD nach MAC unterlegen sein könnte. [47] Unter Berücksichtigung der Studien von Al-Kadhimi und Perkins et al. bleibt daher fraglich, ob die Kombination mit MMF in Situationen, in denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer aGvHD besteht, beispielsweise nach MAC oder Fremdspendertransplantation, eine Dosissteigerung der Immunsuppression erforderlich macht. [47, 51, 86] Diesbezüglich zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass trotz vergleichsweise erhöhtem Risiko für eine aGvHD eine 3x tägliche Gabe 15 mg/kg KG MMF gegenüber MTX in der Prävention einer schweren aGvHD nicht unterlegen ist. Zudem konnte in der nur begrenzt aussagekräftigen Studie von Hamad et al. keine erhöhte Inzidenz einer aGvHD °III-IV nach MAC und 3x täglich 15 mg/kg KG MMF gegenüber konventioneller MTX-Dosierung nachgewiesen werden. [46]

Zur Verifizierung sind prospektive, randomisierte Studien erforderlich, denn die zuvor genannten Ergebnisse der vorliegenden Analyse, sowie der Studien von Hamilton, Piñana, Al-Kadhimi und Hamad et al. beruhen auf retrospektiv gewonnen Erkenntnissen. [46, 47, 52, 86]

#### **4.2.3 Organmanifestationen der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung**

Der Einsatz von CSA/MTX bzw. CSA/MMF zur Prophylaxe einer GvHD nach allo-HSCT zeigte bezüglich der Inzidenz von kutanen, intestinalen, sowie hepatischen Beteiligungen der aGvHD in der vorliegenden Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Hauptgruppen. Die Subgruppenanalyse der Patienten, die zusätzlich ATG erhielten, konnte indes eine signifikant niedrigere Inzidenz an intestinalen (12,5% vs. 54,1%,  $p = 0,006$ ), sowie eine Tendenz zu weniger hepatischen (12,5% vs. 37,8%,  $p = 0,103$ ) Beteiligungen in der MMF- gegenüber der MTX-Gruppe nachweisen. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch, bedingt durch eine Inhomogenität der Risikofaktoren in dieser Subgruppe, nur eingeschränkt verwertbar. Patienten der MMF-Gruppe mit ATG erhielten gegenüber der entsprechenden MTX-Gruppe signifikant häufiger Stammzellen von einem MRD (22,2% vs. 2,7%) und Patienten der MTX-ATG-Gruppe mit 82,4% gegenüber 58,3% häufiger Stammzellen von einem MUD. Demnach war das Risiko zur Entwicklung einer aGvHD in der Subgruppe MTX mit ATG gegenüber der MMF-ATG-Gruppe höher.

Einen Vorteil hingegen zeigen die hier vorgestellten Daten bezüglich der Schweregrade einer aGvHD mit Leberbeteiligung bei Verwendung von MTX gegenüber MMF. Während in der Hauptgruppenanalyse nur eine statistische Tendenz nachzuweisen war, zeigte die Auswertung der Untergruppen ohne ATG signifikant seltener eine schwere aGvHD der Leber in der MTX-Gruppe. Dieses Ergebnis erscheint besonders wichtig, weil insbesondere eine Beteiligung der Leber mit einem schlechten Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie und einer hohen NRM assoziiert ist. [87]. Darüber hinaus zeigen die vorgestellten Ergebnisse damit auch, dass 3x täglich 15 mg/kg KG MMF gegenüber MTX bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine aGvHD schlechter vor schweren Leberbeteiligungen schützen kann. Demgegenüber zeigt sich bei Patienten mit geringerem Risiko für eine aGvHD, wie von Piñana et al. beschrieben, eine gute Vergleichbarkeit zwischen MTX und MMF hinsichtlich der Häufigkeit von Organbeteiligungen. Mehr noch berichteten sie über signifikant weniger hepatische Beteiligungen unter CSA/MMF gegenüber CSA/MTX (8% vs. 30%), während sich intestinale und kutane Manifestationen nicht unterschieden. [52]

## 4.3 Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung

### 4.3.1 Auftreten der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung

Die cGvHD ist als führende Langzeitkomplikation nach allo-HSZT mit einer erhöhten späten Morbidität und Mortalität assoziiert. Dabei spielen für die Entwicklung einer cGvHD insbesondere ein fortgeschrittenes Patientenalter zum Zeitpunkt der Transplantation, eine stattgehabte aGvHD und eine HSZT von einem unverwandten bzw. HLA-mismatch Stammzellspender, sowie die Verwendung von peripheren Blutstammzellen gegenüber Knochenmark eine wichtige Rolle. [83, 88] Allgemein beträgt die Wahrscheinlichkeit nach allo-HSZT an einer cGvHD zu erkranken schätzungsweise 30% bis 70%. [18, 28]

In der vorliegenden Analyse erwiesen sich die beiden Prophylaxeregime hinsichtlich der Inzidenz einer cGvHD in allen getesteten Gruppen als gleichwertig. Auch bei der Inzidenz einer „de novo“-cGvHD und cGvHD nach vorausgegangener aGvHD waren keine Unterschiede auszumachen.

Unter Berücksichtigung der Art der Stammzellquelle zeigte sich ein Trend zum signifikanten Unterschied mit einem höheren Anteil an KMT in der Hauptgruppe mit MTX gegenüber der MMF-Gruppe. Zum Ausschluss, dass Patienten die MMF zur GvHD-Prophylaxe erhalten hatten einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer cGvHD ausgesetzt waren, erfolgte eine zusätzliche Überprüfung der Inzidenz der cGvHD an Patienten, die ausschließlich eine Transplantation von PBSZ erhielten. Auch dieser Vergleich zeigte keine statistischen Auffälligkeiten, sondern nahezu identische Häufigkeiten wie in der Testung von PBSZT und KMT gemeinsam. Danach erweisen sich die Prophylaxen trotz eines eventuell höheren Risikos zur Entwicklung einer cGvHD in den MMF-Gruppen als gleichwertig.

Insgesamt stehen die hier vorgestellten Ergebnisse im Einklang mit den Resultaten, die von anderen Arbeitsgruppen erzielt wurden. [46, 47, 50–52, 57] Diese konnten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Prophylaxe mit MMF oder MTX feststellen. Im Vergleich zur vorliegenden Analyse weisen jedoch die Studien von Bolwell, Neumann, Perkins und Pinana et al. insbesondere bezüglich der mit MMF behandelten Patienten nur kurze Nachbeobachtungszeiten zwischen im Median 6 und 24 Monaten auf. [50–52, 57] Die kurze Nachbeobachtungszeit ist insofern von Bedeutung, als dass eine cGvHD bis zu 2 Jahre nach allo-HSZT auftreten kann. [27, 28] Lediglich Hamilton et al. berichteten über eine Tendenz von mehr cGvHD-Fällen unter MTX gegenüber MMF nach drei Jahren (56% vs. 46%). [47]

Bemerkenswert erscheint die ausgesprochen niedrige Gesamtinzidenz der cGvHD in der vorliegenden Analyse von 30,4% in der Hauptgruppe mit MTX- und 23,7% in der korrespondierenden MMF-Gruppe. Die zuvor genannten Vergleichsstudien berichteten

dagegen über Inzidenzen der cGvHD zwischen 45% und 97%. [46, 47, 50–52, 57] Eine Erklärung dafür bietet der in dieser Analyse hohe Anteil an Patienten die zusätzliches ATG erhielten. Diesbezüglich konnte eine große multizentrische Phase III Studie zeigen, dass ATG zusätzlich zur Prophylaxe mit CSA/MTX die Inzidenz sowohl einer akuten als auch einer chronischen GvHD signifikant senken kann. [81] Eine weitere Erklärung bietet die Anzahl jener Patienten, die in den Vergleichsstudien bei der Berechnung der Rate an cGvHD berücksichtigt wurden. Während in der vorliegenden Analyse, im Einklang mit den NIH-Kriterien [12], kein Mindestüberleben bei der Berechnung der cGvHD-Inzidenz zugrunde gelegt wurde, bewerteten die Vergleichsstudien noch nach den alten GvHD-Kriterien, bzw. zensierten Fälle aus der Berechnung. [12, 47, 50–52, 57]

Vor der Novellierung durch das NIH wurde eine cGvHD frühestens ab Tag 100 nach allo-HSCT diagnostiziert. Des Weiteren sahen diese Kriterien eine Unterscheidung der Schweregrade in eine begrenzte Form (limited disease) und eine ausgedehnte Form (extensive disease) der cGvHD vor. [12] Die aktuellen Kriterien berücksichtigen neben der Anzahl an betroffenen Organsystemen auch die Schwere der Organeinschränkung anhand von drei Schweregraden (siehe auch 1.2.4). [12] Darüber hinaus orientiert sich die NIH-Klassifikation an den diagnostischen Kriterien der cGvHD unabhängig von der Zeit, die zwischen GvHD und allo-HSCT vergeht. Dadurch entsteht eine schärfere Trennung mit besserer und exakterer Auswertbarkeit. [12] Noch der alten Einteilung der cGvHD folgend wurden von Neumann, Bolwell und Hamilton et al. nur jene Patienten berücksichtigt, welche mindestens 100 Tage oder länger überlebten, wodurch sich die der Berechnung zugrunde legende Gesamtanzahl an Patienten reduzierte. [47, 50, 57] Auch Perkins et al. zensierten bei der Berechnung der Inzidenz einer cGvHD jene Patienten, die verstarben oder ein Rezidiv erlitten. [51] Piñana et al. berücksichtigten nur eine reduzierte Anzahl an Patienten nach nicht näher beschriebenem Verfahren. [52] Zwar ist dies für die Diskussion der Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Studie unerheblich, erschwert jedoch studienübergreifende Analysen. Diesbezüglich wäre für künftige Studien zur besseren Vergleichbarkeit ein einheitliches Vorgehen nach den NIH-Kriterien wünschenswert.

#### **4.3.2 Schweregrade der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung**

In der aktuellen Analyse erwiesen sich die beiden untersuchten Prophylaxen hinsichtlich der cGvHD-Schweregrade in allen getesteten Gruppen als gleichwertig. In der Untergruppe mit MMF-ATG zeigte sich jedoch eine Tendenz zu niedrigeren Gesamtschweregraden der cGvHD gegenüber MTX-ATG. Als wahrscheinlichste Ursache ist dafür neben der niedrigeren Inzidenz der cGvHD in der MMF-ATG-Gruppe (13,9% vs. 28,4%), mit einer verkleinerten Gruppengröße (5 vs. 21), die bereits unter 4.2 diskutierte Zusammensetzung der Untergruppen mit ATG zu nennen.

Auch beim Vergleich der Schweregrade einer cGvHD zeigten sowohl die Ergebnisse der Studien mit nur kurzen Nachbeobachtungszeiten der MMF-Gruppen, wie der von Bolwell, Neumann und Pinana et al., als auch der Studie von Hamilton et al. eine Gleichwertigkeit von MTX und MMF. [47, 50, 52, 57] Diesen Studien ist jedoch, wie bereits unter 4.3.1 erwähnt, gemein, dass dort die Einteilung der cGvHD noch nach den alten cGvHD-Kriterien erfolgte.

In der Analyse von Perkins et al., die eine Einteilung der cGvHD nach der NIH-Klassifikation vornahmen, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Prophylaxegruppen mit Tac/MTX gegenüber Tac/MMF hinsichtlich der Schweregrade einer cGvHD ausgemacht werden. Schwere Verläufe einer cGvHD wurden von Perkins et al. bei 27% der betroffenen Patienten in der MTX-Gruppe und bei 30% der MMF-Gruppe beobachtet. Diese Ergebnisse waren nahezu identisch mit denen der hier vorgelegten Studie, wo eine schwere cGvHD bei 28,9% bzw. 27,8% der betroffenen Patienten beobachtet wurde. Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass Perkins et al. bezüglich der cGvHD nur 1 Jahr nachbeobachteten, da das Hauptaugenmerk der Studie auf dem Vergleich der Toxizitäten von Tac/MTX gegenüber Tac/MMF lag. [51] Die Erstmanifestation einer cGvHD kann jedoch bis zu drei Jahre nach allo-HSCT auftreten. [12]

#### **4.4 Cytomegalievirus**

Die Entwicklung einer CMV-Pneumonie nach allo-HSCT geht mit einer hohen Morbidität sowie einer Mortalität von mehr als 50% einher. [89] Als Definition einer CMV-Infektion gilt der serologische Nachweis einer CMV-spezifischen pp65-Antigenämie, woraus sich gegebenenfalls eine CMV-Pneumonie entwickeln kann. [90] Während CMV-Infektionen bei ungefähr 40% bis 50% der Patienten nach allo-HSCT beobachtet werden können, treten manifeste CMV-Erkrankungen aufgrund der präventiven Therapiemaßnahmen bei weniger als 10% der Betroffenen auf. [89, 90]

In der vorliegenden Analyse erbrachte die statistische Auswertung der CMV-Infektionen keine signifikanten Unterschiede zwischen den getesteten Gruppen mit MTX bzw. MMF, sowohl für die Gesamtzahl aller Patienten, als auch für die isolierte Betrachtung der Risikogruppen. An einer CMV-Infektion bzw. einer Reinfektion erkrankten insgesamt 37,6% der mit MTX und 30,3% der mit MMF therapierten Patienten. Dabei konnte die vorliegende Untersuchung bestätigen, dass es in den Hochrisikogruppen häufiger zu CMV-Infektionen kam als in den Gruppen mit moderatem bzw. niedrigem Risiko. So wiesen beispielsweise bei den MTX-Patienten 49,4% der Hochrisikogruppe gegenüber 16,7% in der moderaten und 20% in der Niedrigrisikogruppe Zeichen einer Infektion auf. In den korrespondierenden Gruppen der MMF-Patienten waren es 43,6% gegenüber 27,3% und 11,5%.



Ein direkter Vergleich zur Inzidenz viraler Infektionen nach einer MTX- bzw. MMF-haltigen GvHD-Prophylaxe wurde bisher nur selten durchgeführt. Von den hier aufgeführten Vergleichsstudien berichteten beispielsweise nur Bolwell und Hamad et al. über CMV-Infektionen. [46, 57] Bolwell et al. sahen bei 47% der mit MTX und 43% der mit MMF therapierten Patienten eine CMV-Infektion, ohne statistisch signifikante Unterschiede. Als einschränkend auf die Aussagekraft dieses Ergebnisses erweisen sich jedoch das Fehlen von Angaben über Risikokonstellationen und die nur kurze Nachbeobachtungszeit der Studie. [57] Hamad et al. beschrieben in ihrer retrospektiven Analyse ein signifikant erhöhtes Risiko für CMV-Infektionen mit einer 1-Jahres-Inzidenz von 55,8% in der MMF- gegenüber 39,6% in der korrespondierenden MTX-Gruppe. Dieses Ergebnis erscheint jedoch unter Berücksichtigung der Konstellation des CMV-Serostatus von Spender und Empfänger allenfalls eingeschränkt verwertbar. Bei 28,5% der Patienten in der MTX-Gruppe und 13,2% in der MMF-Gruppe war ein Niedrigrisikoprofil nachweisbar. Bei den übrigen Patienten wurde von den Autoren, anders als hier und in nachfolgenden Studien, keine nach etablierten Kriterien einheitliche intermediäre bzw. Hochrisikogruppe gebildet, so dass die Ergebnisse aufgrund von strukturellen Unterschieden nur bedingt aussagefähig erscheinen. [46, 68, 69]

Eine bessere Vergleichbarkeit ist mit den Studien von Nichols und Junghanss et al. aus dem Jahr 2002 gegeben. [68, 69] Nichols et al. analysierten in ihrer retrospektiven Studie 1750 allogene transplantierte Patienten nach myeloablativer Konditionierung und hauptsächlich CSA/MTX als GvHD-Prophylaxe auf den Zusammenhang zwischen einer CMV-Infektion und deren Mortalität. Sie berichteten über 2,1% CMV-Infektionen in der Gruppe mit niedrigem Risiko sowie 11,8% bei Patienten mit moderatem Risiko. In der Hochrisikogruppe sahen Nichols et al. mit 56,9% eine leicht höhere Inzidenz als in der vorliegenden Studie. [68] Dabei sind die Unterschiede insbesondere in den Gruppen mit niedrigem und auch moderatem Risiko der im Vergleich nur kleinen Gruppengrößen dieser Analyse zuzuordnen. Dennoch sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowohl der MTX als auch der MMF-Gruppen mit jenen von Nichols beschriebenen gut vereinbar. [68] In einer weiteren Studie aus dem gleichen Jahr wurde das Auftreten von CMV-Infektionen nach nicht-myeloablativer Konditionierung bei 56 allo-HSCT-Patienten untersucht, die eine GvHD-Prophylaxe mit CSA/MMF erhalten hatten. Junghanss et al. konnten in der paarweisen Vergleichsstudie zeigen, dass nicht-myeloablativ Verfahren im Vergleich zu konventionellen Verfahren eine niedrigere frühe CMV-Infektionsrate aufwiesen. Nach einem Jahr war jedoch der Anteil an CMV-Erkrankungen in beiden Gruppen vergleichbar. Die CMV-Inzidenz war mit 8% in der Niedrigrisikogruppe, 20% in der Gruppe mit moderatem Risiko und 53% in der Hochrisikogruppe mit denen in der hier vorgestellten Analyse vergleichbar. [69] Insgesamt kann aufgrund der Datenlage eine Gleichwertigkeit von MTX und MMF hinsichtlich des Auftretens von CMV-Infektionen bzw. -Reaktivierungen angenommen werden. [57, 68, 69]

## 4.5 Überleben

Beim Vergleich der in dieser Untersuchung erzielten Resultate des Überlebens mit den Ergebnissen anderer Studien ist zu berücksichtigen, dass hier im Gegensatz zu anderen publizierten Studien mit im Median 58 Monaten (4 bis 124 Monate) in der MTX- und mit 33 Monaten (4 bis 119 Monate) in der MMF-Gruppe eine vergleichsweise lange Nachbeobachtungszeit vorlag (vergleiche Tabelle 18).

### 4.5.1 Gesamtüberleben

Die mittlere Überlebenszeit lag für Patienten der MTX-Gruppe bei 5,1 Jahren (4,2 bis 6,0 Jahre, 95%-Konfidenzintervall) und für Patienten der MMF-Gruppe bei 5,0 Jahren (3,8 bis 6,1 Jahre, 95%-Konfidenzintervall). Bezüglich des Gesamtüberlebens erwiesen sich beide zur Prophylaxe einer GvHD eingesetzten Therapieregime mit einer 1-Jahres-ÜR von 57,2% in der MTX- und 55,5% in der MMF-Gruppe und einer 5-Jahres-ÜR von 47,0% bzw. 50,7% als gleichwertig. Mittels des Log-Rank-Tests war in keiner der untersuchten Gruppen ein signifikanter Unterschied nachweisbar, so dass die hier vorgelegten Daten in Bezug auf das OS eine Gleichwertigkeit von MTX und MMF belegen.

Die vorliegenden Ergebnisse sind gut vereinbar mit Studien, die ausschließlich Patienten mit MAC-Regimen und MRD-Konstellation berücksichtigten und keine Unterschiede im OS zwischen einer MTX bzw. MMF-basierten GvHD-Prophylaxe hinsichtlich des OS sahen. [46, 50, 57] Bolwell et al. berichteten diesbezüglich über ein 6-Monats-ÜR von 68% in der MTX- und 52% in der MMF-Gruppe. [57] Neumann et al. sahen dagegen mit einer 2-Jahres-ÜR von 55% in der MTX- und insbesondere mit 75% in der MMF-Gruppe ein besseres OS als in dieser Studie. Als dafür ursächlich ist am ehesten das im Vergleich zur vorliegenden Analyse jüngere Patientenkollektiv zu berücksichtigen. So waren die Patienten der MTX-Gruppe im Median 32 Jahre und die Patienten der MMF-Gruppe 39 Jahre alt und somit gegenüber 47 bzw. 48,5 Jahren deutlich jünger als Patienten der vorliegenden Analyse. [50] Hamad et al. berichteten über ein 2-Jahres-OS von 68,6% in der MTX- und 56,9% in der MMF-Gruppe. Auch waren in dieser Studie Patienten in der MTX-Gruppe mit im Median 44 gegenüber 48 Jahren signifikant jünger als Patienten der MMF-Gruppe. [46]

Als ebenfalls gut vereinbar erwiesen sich die hier vorgelegten Ergebnisse auch mit denen der Studie von Hamilton et al. in der nur Patienten nach myeloablativer Konditionierung und Familienspendertransplantation eingeschlossen wurden. Das OS nach 3 Jahren war mit 44% in der MTX- beziehungsweise 47% in der MMF-Gruppe vergleichbar. [47]

Darüber hinaus sind die hier dargelegten Ergebnisse mit Studien, welche MAC-Regime und hauptsächlich MUD-Konstellationen berücksichtigten vergleichbar. So sahen beispielweise Nash et al. in einer älteren Studie, die den Einsatz von Tac/MTX mit CSA/MTX zur GvHD-

Prophylaxe untersuchte eine gut vergleichbare 2-Jahres ÜR von 50% im CSA/MTX-Arm. [91] Auch Perkins et al. erzielten vergleichbare Ergebnisse. Sie sahen mit einer 3-Jahres-ÜR von 42,4% in der MTX- und 54,3% in der MMF-Gruppe ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Gegenüber der hier vorgestellten 3-Jahres-ÜR von 50,1% in der MTX-Gruppe berichteten Perkins et al. jedoch über eine niedrigere ÜR. Dieser Unterschied ist möglicherweise auf die höhere Anzahl an rezidivbedingten Todesfällen in der MTX- gegenüber der MMF-Gruppe zurückzuführen (52% vs. 32%,  $p = 0,18$ ). Passend zu dieser Theorie kann in den dort gezeigten Überlebenskurven ein Anstieg der Rezidive in der MTX-Gruppe nach 6-Monaten mit Divergenz der OS-Kurven nach circa 18-Monaten abgelesen werden. [51]

Ein Vergleich mit Studien, die Ergebnisse nach nicht-myeloablativen Konditionierungen untersuchten, zeigte ebenfalls eine ähnliche ÜR hinsichtlich des OS. In einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2006, die die Immunprophylaxe CSA/MMF nach nicht-myeloablativ Konditionierung hinsichtlich des Risikos für das Auftreten einer Transplantatabstoßungen überprüfte, wurde ein mit dieser Studie vergleichbares 2-Jahres OS von 58% erzielt. [92] Auch Piñana et al. berichteten über eine Gleichwertigkeit von MTX und MMF. Diese beschrieben eine 2-Jahres-ÜR von 51% in der MTX- und 52% in der MMF-Gruppe. [52]

#### **4.5.2 Nicht-rezidivbedingte Mortalität**

Die NRM gilt als Maß dafür, wie viele der untersuchten Patienten nicht an ihrem Grundleiden, sondern an therapieassoziierten Komplikationen verstarben. Dazu erwiesen sich die in der vorliegenden Analyse getesteten Prophylaxen in allen untersuchten Gruppen als gleichwertig. Die 1-Jahres-NRM lag in der MTX-Gruppe bei 30,3% und in der MMF-Gruppe bei 34,8%. Die 5-Jahres-NRM ergab Werte von 38,9% bzw. 38,4%.

Am häufigsten verstarben Patienten nicht-rezidivbedingt an Infektionen. Zwar berichteten auch die Studien nach MAC [46, 47, 50, 51], sowie nach RIC [52] ebenfalls von einer Gleichwertigkeit von MTX und MMF im direkten Vergleich, jedoch liegt die frühe 1-Jahres-NRM der hier vorgestellten Analyse vergleichsweise höher. So berichteten beispielsweise Neumann et al. von einer 2-Jahres-NRM von 28% in der MTX- und 17% in der MMF-Gruppe. Ursächlich dafür ist am ehesten das im Vergleich zu vorliegenden Analyse deutlich jüngere Patientenkollektiv mit im Median 32 bzw. 39 Jahre alten Patienten. [50] Beim Vergleich mit aktuelleren Analysen, wie der kürzlich von Hamilton et al. veröffentlichten, fällt eine niedrigere frühe 1-Jahres-NRM von 27% in der MTX- und 20% in der MMF-Gruppe, als auch eine niedrigere 3-Jahres-NRM mit 32% vs. 26% auf. Im Gegensatz zur vorliegenden Analyse war dort zwar auch die Infektion als häufigste Todesursache zu nennen, jedoch war diese mit 15% in der MTX- und 12% in der MMF-Gruppe niedriger. Allerdings waren die

eingesetzten Dosierungen von MTX und MMF geringer als in der vorliegenden Analyse. [47] Hinsichtlich des Vergleiches der 3-Jahres-NRM ist der aktuellere Analysezeitraum als denkbare Ursache zu nennen. [47] Diesbezüglich konnte in einer sehr großen multizentrischen Studie aus dem Jahr 2014 erarbeitet werden, dass die NRM im Verlauf von 1995 bis 2007 von 37% auf 29% nach fünf Jahren signifikant gesenkt werden konnte. Hierzu wurden mehr als 26000 Patienten mit verschiedenen hämatologischen Erkrankungen nach allo-HSCT analysiert. Es zeigte sich, dass obwohl die Inzidenz der cGvHD zunahm, die Haupttodesursachen und das Gesamtüberleben über den Untersuchungszeitraum hinweg jedoch unverändert blieben. [27]

Trotz der hohen infektionsbedingten Mortalität zeigen die Ergebnisse dieser Analyse, dass 3x 15mg/kg KG MMF täglich gegenüber der konventionell verwendeten MTX-Dosierung gleichwertig ist.

#### **4.5.3 Rezidivfreies Überleben**

Die rezidivfreie Überlebenszeit nach allo-HSCT betrug für die mit MTX behandelten Patienten im Mittel 7,4 Jahre (6,5 bis 8,3 Jahre, 95%-Konfidenzintervall) und für diejenigen die MMF zu Prophylaxe erhielten im Mittel 7,2 Jahre (6,1 bis 8,4 Jahre, 95%-Konfidenzintervall). Die kumulierte Rezidivrate lag nach einem Jahr bei 19,1% in der MTX- und bei 19,7% in der MMF-Gruppe. Nach drei und fünf Jahren waren es jeweils 28,4% bzw. 29,4%. Demnach lebten nach fünf Jahren 71,6% der MTX-Patienten und 70,6% der MMF-Patienten rezidivfrei. Auch bezüglich des RFS erwiesen sich die untersuchten Gruppen als gleichwertig.

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass MTX und MMF hinsichtlich des RFS als gleichwertig zu betrachten sind. Auch die separat durchgeführte Untersuchung der Untergruppen bestätigte die Gleichwertigkeit. Damit lassen sich die hier vorgestellten Ergebnisse gut mit Resultaten nach MAC- [46, 47, 50, 51, 57, 86, 91], als auch nach RIC-Regimen [52, 92] vergleichen. Dabei berichtete keine der Studien zum direkten Vergleich zwischen MTX und MMF von signifikanten Unterschieden bezüglich des RFS, weshalb auch hier eine Gleichwertigkeit anzunehmen ist. [46, 47, 50–52, 57]

Die hier durchgeführte Cox-Regressionsanalyse konnte darüber hinaus zeigen, dass das Auftreten einer cGvHD nicht nur mit einer geringeren Rezidivwahrscheinlichkeit, sondern auch mit einem signifikant besseren OS einhergeht. Damit können die hier vorgestellten Ergebnisse die Beobachtungen von Hilgendorf et al. bestätigen, welche einen Trend zu einem besseren OS bei Patienten mit cGvHD nachweisen konnten. [67]

## 4.6 Therapiekosten im Vergleich

Beim Vergleich der Therapiekosten einer CSA-basierten Therapie mit MTX beziehungsweise MMF anhand des zuvor beschriebenen stark vereinfachten Rechenbeispiels für einen durchschnittlichen Patienten wird ersichtlich, dass die MTX-Therapie, bei vergleichbarer Effektivität, erheblich günstiger ist. Als Hauptkostenpunkt in der MMF-Therapie ist hier die Phase der i.v.-Therapie anzusehen. Dabei entstanden Tagestherapiekosten von 226,08 €, wohingegen auf einen Tag orale MMF-Therapie im Vergleich nur 15,12 € entfielen. Einschränkend ist die hier durchgeführte Kalkulation jedoch nur als Näherung zu betrachten, da z.B. durch Rabattverträge günstigere Einkaufspreise der Krankenhausapothekes unberücksichtigt blieben.

Während die Dosierungen und Schemata, wie bereits zuvor diskutiert, unter MTX in studienübergreifenden Analysen sehr ähnlich sind und somit vergleichbare Kosten verursachen, können die Therapiekosten unter MMF mit dem Körpergewicht und damit der Dosierung sowie Dauer der Applikation erheblich variieren. [47, 50–52, 57, 86] Diesbezüglich beschreiben andere Autoren einerseits eine vergleichbare Therapiedauer, bei welcher die MMF-Therapie beispielsweise bis Tag 30 [52, 86] bzw. bis etwa Tag 54 [47] fortgeführt wurde. Andererseits berichten Autoren die Applikation von MMF über einen längeren Zeitraum entweder bis Tag 100 [57] oder sogar, inklusive Ausschleichen, bis Tag 360 nach allo-HSCT angewendet zu haben. [51]

Allgemein findet bei MTX und MMF in der frühen Phase nach allo-HSCT eine intravenöse Darreichung Anwendung. Während die Applikation von MTX spätestens an Tag 11 nach HSCT beendet ist, erfolgt eine Umstellung von MMF auf orale Gaben in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand und Allgemeinbefinden des Patienten. [47, 50–52, 57, 86] Das beinhaltet, dass sich beispielsweise im Falle des Auftretens einer Mukositis oder Diarrhoen die Dauer der i.v.-Therapie verlängern kann. [93]

Eine intravenöse Therapie mit MTX bietet aufgrund der nur auf 3 bzw. 4 Tage beschränkten Gabe hingegen weitaus weniger Variationsmöglichkeiten. Dadurch können beispielsweise bei einem verzögerten Engraftment oder toxischen Therapienebenwirkungen erhöhte Therapiekosten entstehen, die z.B. mit einer verlängerten Hospitalisierung oder einer parenteralen Ernährungspflichtigkeit einhergehen können. Da ein Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen, wie z.B. eine Myelotoxizität bzw. eine relevante Mukositis, unter MTX im Gegensatz zu MMF häufiger zu erwarten ist, können sich die Kosten der MTX-Therapie sekundär erhöhen. [47, 49, 50, 57, 61, 93]

Andererseits ist beim Vergleich der beiden Therapieregime jedoch auch zu berücksichtigen, dass die Gabe von CSA/MMF dem Patienten eine höhere Therapieadhärenz abverlangt, da

im Gegensatz zu MTX die Einnahme über einen längeren Zeitraum und somit häufig auch nach der Entlassung des Patienten aus der stationären Behandlung erforderlich ist.

#### **4.7 Methodenkritik**

Als nachteilig gegenüber prospektiven, randomisierten Studien erweist sich sowohl der retrospektive Charakter der vorliegenden Analyse, als auch die heterogene Zusammensetzung des Patientenkollektivs, beispielsweise hinsichtlich des Alters, der Diagnosen, der HLA-Kompatibilität, sowie der individuellen Vorgeschichte. Durch Festlegung des Untersuchungszeitraumes auf die Jahre 2000 bis 2010 konnte eine große Anzahl an Patienten in diese Untersuchung eingeschlossen werden. Durch die aufgrund des retrospektiven Charakters der Analyse bedingte fehlende Randomisierung und dadurch unterschiedliche Gruppengröße, war die Subgruppenanalyse teilweise erschwert. Zudem waren die Therapiebedingungen durch den langen Erhebungszeitraum nicht für alle Patienten einheitlich. So verbesserte sich beispielsweise im Laufe der Jahre die Supportivtherapie, wodurch die zu einem späteren Zeitpunkt transplantierten Patienten insbesondere durch die Verfügbarkeit neuer Antibiotika sowie Antimykotika profitieren konnten. Ferner wurden in der vorliegenden Arbeit nicht alle prädiktiven Faktoren (z.B. der Zeitpunkt des Engraftments, Chimärismusanalysen oder der Komorbiditätsindex der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation) erhoben. Durch die uneinheitliche Einteilung der cGvHD zwischen dieser und anderen Studien eine vergleichende Analyse zur cGvHD nur erschwert möglich.

Der lange Nachbeobachtungszeitraum der in dieser Datenerhebung analysierten Patienten ist jedoch im Vergleich zu anderen Studien hervorzuheben. Hinsichtlich der Inzidenz von akuter und chronischer GvHD sowie CMV-Infektionen, waren insbesondere auch erstmals vergleichende Analysen des Langzeitüberlebens nach allo-HSCT möglich.

Ergänzend wurde außerdem eine grobe Berechnung der Therapiekosten durchgeführt, während die tatsächlich entstandenen Kosten einer GVHD-Prophylaxe mit MTX oder MMF pro Patient letztendlich auch aufgrund der retrospektiven Datenerfassung unberücksichtigt blieben.

## 5 Zusammenfassung

Die Vermeidung schwerer Verläufe einer akuten GvHD und die gleichzeitige Sicherstellung eines adäquaten GvL-Effektes stellen weiterhin eine Herausforderung in der Durchführung einer allo-HSZT dar.

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurde die Effektivität einer GvHD-Prophylaxe bestehend aus CSA und MTX mit der Kombination aus CSA und MMF bei insgesamt 201 Patienten verglichen, die im Zeitraum von 2000 bis 2010 an der Universitätsmedizin Rostock eine allo-HSZT erhalten haben. Die in diese Studie eingeschlossenen Patienten waren im Median 48 Jahre alt (15 – 71 Jahre). Im Vergleich zu anderen Analysen lag die mediane Nachbeobachtungszeit von 47 Monaten (4 – 124) über dem Durchschnitt. Die Kombination aus CSA/MTX wurde bei 125 Patienten und CSA/MMF bei 76 Patienten zur Prophylaxe einer GvHD eingesetzt. Im Falle einer unverwandten oder einer HLA-teilkompatiblen Spendersituation erhielten die Patienten im Rahmen ihrer Konditionierungstherapie zusätzlich ATG (n = 110). Die analysierten Gruppen waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, Intensität des Konditionierungsregimes, HLA-Kompatibilität sowie CMV-Serostatus vergleichbar.

Insgesamt lag die Inzidenz einer akuten GvHD bei 53,6% und trat im Median 29 Tage (9 – 187) nach allo-HSZT auf. Patienten, die die Kombinationstherapie CSA/MTX erhalten hatten, erkrankten im Median 9,5 Tage früher an einer aGvHD als Patienten in der CSA/MMF-Gruppe (26 vs 35,5 Tage, p = 0,041). Die Inzidenz und Gesamtschweregrade der aGvHD waren hingegen in beiden Gruppen vergleichbar. Allerdings zeigte sich ein Trend zu einem geringeren Auftreten von akuten GvHD °IV der Leber nach einer GvHD-Prophylaxe mit CSA/MTX gegenüber CSA/MMF (15% vs. 54,5%, p = 0,068). Dieser Trend erreichte statistische Signifikanz in der Untergruppenanalyse von Patienten die kein zusätzliches ATG erhielten (0% vs. 55,6%, p = 0,037). Des Weiteren war die Inzidenz einer steroidrefraktären aGvHD in der Untergruppe ohne ATG nach Prophylaxe mit CSA/MTX niedriger als nach CSA/MMF (20,7% vs. 46,2%, p = 0,083). Hingegen trat eine aGvHD des GI-Traktes in der CSA/MTX/ATG-Gruppe mit 54,1% signifikant häufiger auf als nach CSA/MMF/ATG mit 12,5% (p = 0,006).

Symptome einer cGvHD traten bei 27,8% aller Patienten auf. Die cGvHD manifestierte sich im Median 192 Tage (70 – 1454) nach allo-HSZT. Jedoch waren weder in der Inzidenz noch im Schweregrad der cGvHD statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen nachweisbar.

Die Inzidenz einer CMV-Infektion lag bei 34,8% und unterschied sich nicht signifikant in den analysierten Gruppen.

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der CSA/MTX- vs. CSA/MMF-Gruppe betrug für das Gesamtüberleben 47,0 vs. 50,7% ( $p = 0,91$ ), für das rezidivfreie Überleben 68,7% vs. 70,6% ( $p = 0,868$ ), das ereignisfreie Überleben 41,8% vs. 41,9% ( $p = 0,725$ ) und die nicht-rezidivbedingte Mortalität 61,1% vs. 61,6% ( $p = 0,588$ ). Als negative Einflussgrößen auf das Überleben konnte die Cox-Regressions-Methode eine aGvHD der Leber sowie des GI-Traktes, der Gesamtschweregrad der aGvHD und steroidrefraktäre Verläufe der aGvHD identifizieren. Das Auftreten einer cGvHD hatte hingegen einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Eine Kostenanalyse der zu veranschlagenden Kosten für eine GVHD-Prophylaxe mit MTX im Vergleich zu MMF anhand eines Beispielpatienten zeigte, dass die MTX-Prophylaxe mit 61,14 € gegenüber 4786,2 € der MMF-Prophylaxe erheblich günstiger ausfällt.

Zusammenfassend belegen die Daten dieser monozentrischen retrospektiven Analyse, dass die Kombination aus CSA mit MMF im Vergleich zu CSA/MTX eine vergleichbare Effektivität in der Prophylaxe sowohl der akuten als auch der chronischen GvHD erzielt werden kann. Hinsichtlich der Inzidenz und Schweregrade der akuten und chronischen GvHD, der Häufigkeit einer CMV-Infektion sowie des Überlebens nach allo-HSCT ergaben sich keine relevanten Unterschiede. Die Kombination von CSA mit MMF stellt somit eine Alternative zu dem bisherigen Standard einer Prophylaxe mit CSA/MTX dar. Insbesondere in Situationen, in denen aufgrund eines hohen Rezidivrisikos der Grunderkrankung eine bessere Modifikationsmöglichkeit der Immunsuppression erforderlich ist, bietet die kostenintensivere Kombination von CSA/MMF aufgrund der besseren Steuerbarkeit der verabreichten Dosierung möglicherweise Vorteile gegenüber dem bisherigen Therapiestandard.



## 6 Thesen

1. Die Kombination von Cyclosporin A (CSA) mit Methotrexat (MTX) bzw. mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) besitzt eine vergleichbare Effektivität in der Prophylaxe einer Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD)
2. CSA/MMF kann gegenüber CSA/MTX den Zeitpunkt für das Auftreten einer aGvHD verzögern, während sich der Schweregrad der akuten GvHD nicht verändert.
3. Das Auftreten einer akuten GvHD kann durch den zusätzlichen Einsatz von ATG vermindert werden.
4. Die erhöhte Inzidenz einer gastrointestinalen akuten GvHD in der Subgruppenanalyse mit CSA/MTX/ATG ist auf die inhomogene Zusammensetzung der Subgruppen mit ATG zurückzuführen.
5. Ein fehlendes Ansprechen der akuten GvHD auf Glukokortikosteroide ist nach CSA/MMF gleich wahrscheinlich wie nach CSA/MTX.
6. CSA/MMF zeigt gegenüber CSA/MTX keine erhöhte Inzidenz für das Auftreten einer CMV-Reaktivierung.
7. CSA/MMF und CSA/MTX zur Prophylaxe der GvHD ermöglichen Patienten ein Langzeitüberleben nach allo-HSCT mit vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich der Überlebenszeiten (OS, EFS, RFS und NRM).
8. Eine akute GvHD der Leber, sowie des Gastrointestinaltraktes, der Schweregrad der akuten GvHD und steroidrefraktäre Verläufe der akuten GvHD haben einen negativen Einfluss auf das Überleben nach allo-HSCT.
9. Das Auftreten einer chronischen GvHD hat einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben, sowie auf das rezidivfreie-Überleben.
10. CSA/MMF bietet durch seine tägliche Applikation in Situationen, in denen eine Anpassung der Immunsuppression erforderlich ist, eine bessere Steuerbarkeit als die Kombination von CSA/MTX.
11. Die GVHD-Prophylaxe mit CSA/MTX ist weniger von der Therapieadhärenz des Patienten abhängig, als die Therapie mit CSA/MMF.
12. Die Prophylaxe mit CSA/MMF ist möglicherweise kostenintensiver als der bisherige Therapiestandard CSA/MTX.

## 7 Literatur

- 1 Soutar RaKD. Bone marrow transplantation. *BMJ* 1995; 310: 31
- 2 DRST. Jahresbericht 2014 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (18.12.2015). Im Internet: <http://www.drst.de/download.html>; Stand: 13.03.2016
- 3 Ljungman P, Bregni M, Brune M et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2009; 45: 219 – 234
- 4 C. R. Müller, J. Mytilineos, H. Ottinger, R. Arnold, P. Bader, D. Beelen, M. Bornhäuser, P. Dreger, T. Eiermann, H. Einsele, I. Faé, G. Fischer, M. Füssel, E. Holler, G. Holzberger, P. A. Horn, N. Kröger, M. Lindemann, C. Seidl, B. Spriewald, C. Süsal, R. Blasczyk, J. Finke. Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation. Im Internet: <http://www.dag-kbt.de/content/public/KonsensusSpenderauswahl2013.pdf>; Stand: 18.02.2015
- 5 Vriesendorp HM. Aims of conditioning. *Experimental Hematology* 2003; 31: 844 – 854
- 6 Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009; 15: 1628 – 1633
- 7 Baron F, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as treatment for hematological malignancies: a review. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 26: 71 – 94
- 8 Hosing C, Champlin RE. The choice of allogeneic or autologous hematopoietic transplantation for NHL. *Cytotherapy* 2002; 4: 259 – 269
- 9 Kolb H-J, Schmid C, Barrett AJ et al. Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras. *Blood* 2004; 103: 767 – 776
- 10 Kolb H-J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008; 112: 4371 – 4383
- 11 Pidala J. Graft-vs-host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Cancer Control* 2011; 18: 268 – 276
- 12 Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945 – 956
- 13 Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 1966-1967; 62: 21 – 78
- 14 Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P et al. Graft-versus-host disease. *The Lancet* 2009; 373: 1550 – 1561

- 15 *Mathewson ND, Jenq R, Mathew AV et al.* Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nature immunology* 2016; 17: 505 – 513
- 16 *Gratwohl A, Brand R, Frassoni F et al.* Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 757 – 769
- 17 *Petersdorf EW, Hansen JA.* New advances in hematopoietic cell transplantation. *Current Opinion in Hematology* 2008; 15: 549 – 554
- 18 *Lee SJ.* Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002; 100: 406 – 414
- 19 *Couriel DR, Saliba RM, Giralt S et al.* Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 178 – 185
- 20 *Nannya Y, Kataoka K, Hangaishi A et al.* The negative impact of female donor/male recipient combination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on disease risk. *Transplant International* 2011; 24: 469 – 476
- 21 *Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al.* Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295 – 304
- 22 *Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P et al.* 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 825 – 828
- 23 *Martin PJ, Schoch G, Fisher L et al.* A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 1990; 76: 1464 – 1472
- 24 *Haas R, Kobbe G, Hrsg.* Blutstammzelltransplantation. Bilanz des aktuellen Wissens. Düsseldorf: Dup; 2012
- 25 *Chahal P, Levy C, Litzow MR et al.* Utility of liver biopsy in bone marrow transplant patients. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2008; 23: 222 – 225
- 26 *Wolff D, Ayuk F, Elmaagacli A et al.* Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease: results from a survey among German-Austrian-Swiss hematopoietic stem cell transplant centers. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2013; 19: 767 – 776
- 27 *Arai S, Arora M, Wang T et al.* Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2015; 21: 266 – 274

- 
- 28 *Wolff D, Bertz H, Greinix H et al.* The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 732 – 740
  - 29 *Nishimori H, Maeda Y, Tanimoto M.* Chronic graft-versus-host disease: disease biology and novel therapeutic strategies. *Acta Med Okayama* 2013; 67: 1 – 8
  - 30 *Min C-K.* The pathophysiology of chronic graft-versus-host disease: the unveiling of an enigma. *Korean J Hematol* 2011; 46: 80 – 87
  - 31 *Hilgendorf I, Mueller-Hilke B, Kundt G et al.* The lack of memory B cells including T cell independent IgM+ IgD+ memory B cells in chronic graft-versus host disease is associated with susceptibility to infection. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2012; 25: 87 – 96
  - 32 *Kuzmina Z, Greinix HT, Weigl R et al.* Significant differences in B-cell subpopulations characterize patients with chronic graft-versus-host disease-associated dysgammaglobulinemia. *Blood* 2011; 117: 2265 – 2274
  - 33 *Greinix HT, Loddenkemper C, Pavletic SZ et al.* Diagnosis and staging of chronic graft-versus-host disease in the clinical practice. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 167 – 175
  - 34 *Wolff D, Steiner B, Hildebrandt G et al.* Pharmaceutical and cellular strategies in prophylaxis and treatment of graft-versus-host disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1974 – 1997
  - 35 *Flowers, Mary E D, Martin PJ.* How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 125: 606 – 615
  - 36 *Baron F, Storb R, Little M-T.* Hematopoietic cell transplantation: five decades of progress. *Arch Med Res* 2003; 34: 528 – 544
  - 37 *Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED et al.* Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med* 1979; 300: 1068 – 1073
  - 38 *Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM et al.* Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 555 – 562
  - 39 *Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J et al.* Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1986; 67: 1172 – 1175
  - 40 *Yu C, Seidel K, Nash RA et al.* Synergism between mycophenolate mofetil and cyclosporine in preventing graft-versus-host disease among lethally irradiated dogs given DLA-nonidentical unrelated marrow grafts. *Blood* 1998; 91: 2581 – 2587

- 
- 41 *Storb R, Deeg HJ, Thomas ED et al.* Marrow transplantation for chronic myelocytic leukemia: a controlled trial of cyclosporine versus methotrexate for prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 1985; 66: 698 – 702
  - 42 *Storb R, Deeg HJ, Pepe M et al.* Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* 1989; 73: 1729 – 1734
  - 43 *Storb R, Deeg HJ, Whitehead J et al.* Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 729 – 735
  - 44 *Basara N, Blau WL, Kiehl MG et al.* Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute GVHD in HLA-mismatched bone marrow transplant patients. *Clin Transplant* 2000; 14: 121 – 126
  - 45 *Eapen ML, Horowitz BR, Zhong MM, et al.* Transplantation Of Peripheral Blood Progenitor Cells (PBPC) As Compared To Bone Marrow (BM) From Unrelated Related Donors For Hematologic Cancers Using Fludarabine-Alkylating Agent Based Reduced Intensity Conditioning Regimens. *Blood* 2013; 122: 550
  - 46 *Hamad N, Shanavas M, Michelis FV et al.* Mycophenolate-based graft versus host disease prophylaxis is not inferior to methotrexate in myeloablative-related donor stem cell transplantation. *American journal of hematology* 2015; 90: 392 – 399
  - 47 *Hamilton BK, Rybicki L, Dean R et al.* Cyclosporine in combination with mycophenolate mofetil versus methotrexate for graft versus host disease prevention in myeloablative HLA-identical sibling donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am. J. Hematol.* 2015; 90: 144 – 148
  - 48 *Kiehl M, Schäfer-Eckart K, Kröger M et al.* Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in stem cell transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2002; 34: 2922 – 2924
  - 49 *Nash RA, Johnston L, Parker P et al.* A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 495 – 505
  - 50 *Neumann F, Graef T, Tapprich C et al.* Cyclosporine A and Mycophenolate Mofetil vs Cyclosporine A and Methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis after stem cell transplantation from HLA-identical siblings. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 1089 – 1093
  - 51 *Perkins J, Field T, Kim J et al.* A Randomized Phase II Trial Comparing Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil to Tacrolimus and Methotrexate for Acute Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010; 16: 937 – 947

- 
- 52 *Piñana JL, Valcárcel D, Fernández-Avilés F et al.* MTX or mycophenolate mofetil with CsA as GVHD prophylaxis after reduced-intensity conditioning PBSCT from HLA-identical siblings. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1449 – 1456
- 53 *Kroger N, Solano C, Wolschke C et al.* Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *The New England journal of medicine* 2016; 374: 43 – 53
- 54 *Remberger M, Mattsson J, Ringdén O.* Polyclonal anti-T-cell globulin as part of the preparative regimen for pediatric allogeneic stem-cell transplantation. *Pediatric Transplantation* 2001; 5: 285 – 292
- 55 *Theurich S, Fischmann H, Chakupurakal G et al.* Anti-thymocyte globulins for post-transplant graft-versus-host disease prophylaxis-A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology* 2013; 88: 178 – 186
- 56 *Lüllmann H, Mohr K, Hein L, Kuschinsky G.* *Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen ; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker ; 130 Tabellen. 17. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2010*
- 57 *Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B et al.* A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 621 – 625
- 58 *Ruutu T, Niederwieser D, Gratwohl A et al.* A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow, Transplantation (EBMT). Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 759 – 764
- 59 *RÖMPP-Online.* Methotrexat (August 2006). Im Internet: <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-13-01707>; Stand: 20.02.2015
- 60 *RÖMPP-Online.* Folsäure (August 2011). Im Internet: <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-06-01595>; Stand: 20.02.2015
- 61 *Locatelli F, Bruno B, Zecca M et al.* Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood* 2000; 96: 1690 – 1697
- 62 *Epstein JB, Schubert MM.* Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 273 – 276
- 63 *Sollinger HW.* Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995; 60: 225 – 232

- 
- 64 *Kobashigawa J, Miller L, Renlund D et al.* A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Mycophenolate Mofetil Investigators. Transplantation* 1998; 66: 507 – 515
- 65 *RÖMPP-Online.* Mycophenolat-Mofetil (August 2006). Im Internet: <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-13-03596>; Stand: 20.02.2015
- 66 *RÖMPP-Online.* Mycophenolsäure (August 2006). Im Internet: <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-13-03597>; Stand: 20.02.2015
- 67 *Hilgendorf I, Wolff D, Nogai A et al.* Chronic graft versus host disease but not the intensity of conditioning has impact on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced hematological diseases. *Onkologie* 2012; 35: 487 – 492
- 68 *Nichols WG, Corey L, Gooley T et al.* High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis* 2002; 185: 273 – 282
- 69 *Junghanss C.* Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood* 2002; 99: 1978 – 1985
- 70 *Giralt S, Ballen K, Rizzo D et al.* Reduced-Intensity Conditioning Regimen Workshop: Defining the Dose Spectrum. Report of a Workshop Convened by the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009; 15: 367 – 369
- 71 *Sung AD, Chao NJ.* Concise Review: Acute Graft-Versus-Host Disease: Immunobiology, Prevention, and Treatment. *Stem Cells Translational Medicine* 2013; 2: 25 – 32
- 72 *Michael M, Shimoni A, Nagler A.* Recent compounds for immunosuppression and experimental therapies for acute graft-versus-host disease. *Isr Med Assoc J* 2013; 15: 44 – 50
- 73 *Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F et al.* Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2010; 16: 1611 – 1628
- 74 *Wolff D, Schleuning M, Harsdorf S von et al.* Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2011; 17: 1 – 17
- 75 *Mosteller RD.* Simplified calculation of body-surface area. *The New England journal of medicine* 1987; 317: 1098
- 76 *Rote Liste® Service GmbH.* Rote-Liste Online. Im Internet: <http://online.rote-liste.de/>

- 
- 77 *Herzberg PY, Lee SJ, Heussner P et al.* Personality influences quality-of-life assessments in adult patients after allogeneic hematopoietic SCT: results from a joint evaluation of the prospective German Multicenter Validation Trial and the Fred Hutchinson Cancer Research Center. *Bone marrow transplantation* 2013; 48: 129 – 134
- 78 *Lee SJ, Vogelsang G, Flowers, Mary E D.* Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 215 – 233
- 79 *Lee HJ, Oran B, Saliba RM et al.* Steroid myopathy in patients with acute graft-versus-host disease treated with high-dose steroid therapy. *Bone marrow transplantation* 2006; 38: 299 – 303
- 80 *Storb R, Pepe M, Deeg HJ et al.* Long-term follow-up of a controlled trial comparing a combination of methotrexate plus cyclosporine with cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients administered HLA-identical marrow grafts for leukemia. *Blood* 1992; 80: 560 – 561
- 81 *Jürgen Finke, Wolfgang A Bethge, Claudia Schmoor et al.* Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial
- 82 *Gahrton G.* Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: impact of donor-recipient sex combination in allogeneic transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20: 219 – 229
- 83 *Lee S-E, Cho B-S, Kim J-H et al.* Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 587 – 592
- 84 *Nash RA, Pepe MS, Storb R et al.* Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood* 1992; 80: 1838 – 1845
- 85 *Pérez-Simón JA, Díez-Campelo M, Martino R et al.* Influence of the intensity of the conditioning regimen on the characteristics of acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic transplantation. *Br. J. Haematol.* 2005; 130: 394 – 403
- 86 *Al-Kadhimi Z, Gul Z, Chen W et al.* High Incidence of Severe Acute Graft-Versus-Host Disease with Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in a Large Cohort of Related and Unrelated Allogeneic Transplantation Patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20: 979 – 985
- 87 *Arai Y, Kanda J, Nakasone H et al.* Risk factors and prognosis of hepatic acute GvHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 2015
- 88 *Flowers, Mary E D, Inamoto Y, Carpenter PA et al.* Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117: 3214 – 3219



- 
- 89 *Konoplev S, Champlin RE, Giral S et al.* Cytomegalovirus pneumonia in adult autologous blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 877 – 881
- 90 *Ljungman P, Hakki M, Boeckh M.* Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2011; 25: 151 – 169
- 91 *Nash RA, Antin JH, Karanes C et al.* Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000; 96: 2062 – 2068
- 92 *Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE et al.* Unrelated donor granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cell transplantation after nonmyeloablative conditioning: the effect of postgrafting mycophenolate mofetil dosing. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 454 – 465
- 93 *Gupta A, Punatar S, Mathew L et al.* Cyclosporine Plus Methotrexate or Cyclosporine Plus Mycophenolate Mofetil as Graft Versus Host Disease Prophylaxis in Acute Leukemia Transplant: Comparison of Toxicity, Engraftment Kinetics and Transplant Outcome. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion* 2016; 32: 248 – 256

## 8 Anhang

Nr.	w/ m	Diagnose	Alter bei HSZT	Konditio- nierung	Spender /Quelle	GvHD- Prophylaxe (inkl. CSA)	aGvHD (Schwere- grad)	cGvHD (Schwere- grad)	CMV- Infektion	Steroid- refrak- tär	Status OS	OS in Tagen	Todes- ursache
1	w	CML	51	MAC	MRD/ PBSZT	MTX	Nein	Nein	Ja	-	lebend	2851	-
2	m	CML	36	MAC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°IV)	Ja (moderat)	Ja	Ja	†	174	GvHD
3	m	NHL	44	MAC	MRD/ PBSZT	MTX	Nein	Nein	Nein	-	†	20	Infektion
4	m	CML	46	MAC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°I)	Ja (moderat)	Ja	Nein	lebend	2648	-
5	m	AML	45	MAC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°III)	Nein	Ja	Nein	†	158	Infektion
6	m	NHL	31	MAC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (k.A.)	Nein	Nein	Nein	†	43	GvHD
7	m	CML	39	MAC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°III)	Ja (moderat)	Ja	Nein	†	186	GvHD
8	w	NHL	20	MAC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°I)	Nein	Ja	Nein	lebend	3724	-
9	m	ALL	48	MAC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°III)	Nein	Nein	Ja	†	199	Progress
10	m	MDS	16	MAC	MUD/ PBSZT	MMF	Nein	Nein	Nein	-	†	17	Infektion
11	m	ALL	40	MAC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°I)	Nein	Nein	Nein	†	43	VOD
12	w	AML	18	MAC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°II)	Nein	Nein	Nein	†	1202	Zweitneo- plasie
13	w	MDS	18	MAC	MUD/ KMT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	1483	-
14	m	ALL	39	MAC	MUD/ PBSZT	MTX	Ja (°I)	Nein	Ja	Nein	†	279	Infektion
15	m	CML	42	MAC	MUD/ KMT	MTX/ATG	Ja (°II)	Nein	Nein	Nein	†	69	Rezidiv
16	m	ALL	43	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°III)	Nein	Ja	Nein	†	690	Progress
17	m	MCLD	17	RIC	MUD/ PBSZT	MMF	Nein	Ja (mild)	Ja	-	lebend	3633	-

Anhangstabelle 1: Patientenbezogene Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 1

Abkürzungen: MCLD = Metachromatische Leukodystrophie, VOD = Lebervenenverschlusskrankheit

Nr.	w/ m	Diagnose	Alter bei HSZT	Konditio- nierung	Spender /Quelle	GvHD- Prophylaxe (inkl. CSA)	aGvHD (Schwere- grad)	cGvHD (Schwere- grad)	CMV- Infektion	Steroid- refrak- tär	Status OS	OS in Tagen	Todes- ursache
18	m	MM	47	MAC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°I)	Nein	Nein	Nein	lebend	3682	-
19	m	CML	45	MAC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°I)	Ja (moderat)	Ja	Nein	lebend	540	-
20	w	ALL	24	MAC	MUD/ KMT	MTX/ATG	Ja (°III)	Ja (moderat)	Nein	Nein	lebend	381	-
21	m	NHL	36	RIC	MRD/ KMT	MTX	Ja (°I)	Ja (mild)	Nein	Nein	lebend	3799	-
22	m	CML	62	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	3137	-
23	w	AML	67	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°II)	Nein	Ja	Ja	lebend	1035	-
24	m	AML	38	MAC	MRD/ PBSZT	MMF	Ja (°III)	Nein	Nein	Nein	†	159	Infektion
25	w	MM	52	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°I)	Ja (schwer)	Ja	Nein	†	2041	MOV
26	w	AML	48	RIC	MUD/ KMT	MTX/ATG	Ja (°I)	Nein	Nein	Nein	lebend	3472	
27	m	AML	34	MAC	MUD/ PBSZT	MMF	Ja (°IV)	Nein	Nein	Ja	†	85	Rezidiv
28	m	CML	23	MAC	MRD/ KMT	MMF	Ja (°I)	Nein	Nein	Nein	†	359	Infektion
29	w	CML	43	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°IV)	Nein	Ja	Ja	†	189	GvHD
30	w	NHL	43	RIC	MRD/ KMT	MTX	Nein	Ja (schwer)	Nein	-	lebend	3717	-
31	m	AML	54	MAC	MRD/ PBSZT	MMF	Ja (°IV)	Ja (moderat)	Ja	Ja	†	139	GvHD
32	m	AML	45	RIC	MUD/ KMT	MTX/ATG	Ja (°III)	Ja (mild)	Nein	Ja	†	128	Progress
33	w	ALL	27	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Nein	Ja (schwer)	Nein	-	†	1460	MOV
34	m	M Hodgkin	17	RIC	MUD/ PBSZT	MMF	Ja (°III)	Ja (moderat)	Nein	Nein	†	210	Progress

Anhangstabelle 2: Patientenbezogene Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 2

Nr.	w/ m	Diagnose	Alter bei HSZT	Konditio- nierung	Spender /Quelle	GvHD- Prophylaxe (inkl. CSA)	aGvHD (Schwere- grad)	cGvHD (Schwere- grad)	CMV- Infektion	Steroid- refrak- tär	Status OS	OS in Tagen	Todes- ursache
35	w	MDS	47	MAC	mmUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°I)	Nein	Ja	Nein	†	696	Infektion
36	w	AML	30	MAC	MRD/ PBSZT	MMF	Ja (°II)	Ja (mild)	Nein	Nein	lebend	2708	-
37	w	NHL	37	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°II)	Ja (moderat)	Ja	Nein	†	1940	Infektion
38	m	AML	37	RIC	MUD/ PBSZT	MTX	Ja (°II)	Nein	Ja	Nein	†	86	Infektion
39	w	AML	25	MAC	MUD/ PBSZT	MMF	Ja (°IV)	Nein	Nein	Ja	†	148	GvHD
40	w	MDS	50	RIC	MUD/ KMT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	11	Infektion
41	m	MDS	59	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Ja (schwer)	Nein	-	lebend	3507	-
42	w	AML	32	MAC	MUD/ PBSZT	MMF	Ja (°III)	Nein	Nein	Ja	†	124	GvHD
43	w	AML	43	MAC	MUD/ PBSZT	MMF	Nein	Nein	Nein	-	†	10	Infektion
44	m	OMF	54	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Ja (°III)	Nein	Nein	Nein	†	50	Infektion
45	m	ALL	17	MAC	MUD/ KMT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	15	MOV
46	m	MM	32	RIC	MUD/ KMT	MTX	Ja (°III)	Ja (moderat)	Nein	Ja	lebend	1647	-
47	m	MM	58	RIC	MRD/ KMT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	40	Infektion
48	m	AML	60	RIC	MUD/ PBSZT	MMF	Ja (°III)	Nein	Nein	Ja	†	37	GvHD
49	m	AML	40	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Nein	Nein	Nein	-	lebend	646	-
50	w	CML	36	MAC	MUD/ KMT	MTX	Ja (°IV)	Nein	Nein	Ja	†	178	Progress
51	w	CML	44	RIC	MRD/ KMT	MTX	Ja (°III)	Nein	Ja	Nein	lebend	3269	-

Anhangstabelle 3: Patientenbezogene Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 3

Nr.	w/ m	Diagnose	Alter bei HSZT	Konditio- nierung	Spender /Quelle	GvHD- Prophylaxe (inkl. CSA)	aGvHD (Schwere- grad)	cGvHD (Schwere- grad)	CMV- Infektion	Steroid- refrak- tär	Status OS	OS in Tagen	Todes- ursache
52	w	NHL	20	MAC	MRD/ PBSZT	MTX	Nein	Nein	Nein	-	†	10	Infektion
53	m	CML	53	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°III)	Ja (moderat)	Ja	Nein	†	1033	MOV
54	m	MM	50	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°IV)	Ja (moderat)	Ja	Ja	†	150	Progress
55	m	AML	65	RIC	MRD/ PBSZT	MMF	Nein	Nein	Nein	-	†	36	Progress
56	w	AML	64	RIC	MUD/ KMT	MTX/ATG	Ja (°II)	Nein	Ja	Nein	†	107	Infektion
57	m	OMF	61	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	37	Infektion
58	w	AA	35	RIC	MRD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	2817	-
59	w	CLL	45	MAC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	153	-
60	w	AML	44	RIC	MRD/ KMT	MTX	Ja (°I)	Nein	Nein	Nein	lebend	3032	-
61	m	AML	48	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°I)	Ja (mild)	Nein	Nein	lebend	1675	-
62	w	CML	42	MAC	MRD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°I)	Ja (mild)	Nein	Nein	lebend	3228	-
63	w	CML	47	MAC	MRD/ PBSZT	MMF	Ja (°I)	Ja (mild)	Ja	Nein	lebend	1568	-
64	w	AML	63	RIC	MUD/ KMT	MTX/ATG	Nein	Nein	Ja	-	†	373	Progress
65	m	CLL	61	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Ja	-	†	41	Zweitneo- plasie
66	m	NHL	59	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°I)	Nein	Ja	Nein	†	71	Progress
67	w	AML	48	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Nein	Ja (mild)	Nein	-	lebend	3091	-
68	w	AML	55	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	211	Rezidiv

Anhangstabelle 4: Patientenbezogene Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 4

Nr.	w/ m	Diagnose	Alter bei HSZT	Konditio- nierung	Spender /Quelle	GvHD- Prophylaxe (inkl. CSA)	aGvHD (Schwere- grad)	cGvHD (Schwere- grad)	CMV- Infektion	Steroid- refrak- tär	Status OS	OS in Tagen	Todes- ursache
69	w	AA	15	RIC	MRD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°III)	Nein	Nein	Ja	†	269	GvHD
70	m	OMF	61	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Ja (moderat)	Ja	-	†	336	Zweitneo- plasie
71	w	MM	59	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	69	Zweitneo- plasie
72	m	NHL	34	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°III)	Nein	Ja	Nein	†	93	Infektion
73	w	CML	62	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°I)	Nein	Nein	Nein	lebend	2751	-
74	m	MDS	53	RIC	NMAC/ KMT	MTX/ATG	Ja (°IV)	Nein	Ja	Ja	†	79	GvHD
75	m	NHL	53	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	2842	-
76	w	NHL	44	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Nein	Nein	Nein	-	lebend	2653	-
77	m	CML	64	RIC	MRD/ KMT	MTX	Ja (°II)	Nein	Ja	Nein	†	2324	Progress
78	w	MM	46	RIC	MUD/ PBSZT	MTX	Nein	Nein	Nein	-	†	365	Zerebrale Blutung
79	m	MM	53	RIC	MUD/ PBSZT	MTX	Ja (°III)	Nein	Nein	Ja	†	109	Infektion
80	m	AML	45	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Nein	Ja (moderat)	Nein	-	lebend	2742	-
81	m	AML	64	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Nein	Ja	-	†	28	Infektion
82	m	AML	18	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Ja (°I)	Nein	Nein	Nein	†	325	Progress
83	m	AML	42	RIC	MRD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	122	-
84	m	NHL	26	MAC	MUD/ KMT	MTX	Nein	Nein	Nein	-	†	14	MOV
85	w	MDS	43	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Ja (moderat)	Ja	-	lebend	2318	-

Anhangstabelle 5: Patientenbezogene Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 5

Nr.	w/ m	Diagnose	Alter bei HSZT	Konditio- nierung	Spender /Quelle	GvHD- Prophylaxe (inkl. CSA)	aGvHD (Schwere- grad)	cGvHD (Schwere- grad)	CMV- Infektion	Steroid- refrak- tär	Status OS	OS in Tagen	Todes- ursache
86	w	AML	49	RIC	mmUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°III)	Nein	Nein	Ja	†	160	GvHD
87	w	AML	41	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Ja (schwer)	Nein	-	lebend	2537	-
88	m	AML	56	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Ja	-	lebend	2364	-
89	m	AML	63	RIC	MUD/ KMT	MMF/ATG	Ja (°I)	Ja (schwer)	Nein	Nein	lebend	2612	-
90	w	AML	61	RIC	MUD/ PBSZT	MMF	Ja (°III)	Nein	Ja	Ja	†	152	MOV
91	w	CML	50	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	2625	-
92	m	NHL	55	RIC	MRD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Ja	Nein	-	lebend	1230	-
93	w	AML	41	RIC	MUD/ KMT	MTX/ATG	Ja (°I)	Nein	Nein	Nein	lebend	1387	-
94	m	AML	42	RIC	MUD/ PBSZT	MMF	Nein	Nein	Ja	-	†	18	Progress
95	w	AML	45	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	726	Progress
96	w	CML	57	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°II)	Ja (schwer)	Nein	Nein	lebend	2581	-
97	m	OMF	40	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/MTX	Nein	Ja (schwer)	Nein	-	lebend	2269	-
98	m	AML	69	RIC	MUD/ PBSZT	MMF	Ja (°IV)	Ja (schwer)	Nein	Ja	†	312	GvHD
99	m	OMF	59	RIC	MUD/ KMT	MTX/ATG	Nein	Ja (moderat)	Nein	-	†	317	Infektion
100	w	NHL	41	MAC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°II)	Ja (mild)	Nein	Nein	†	1138	unbekannt
101	m	NHL	42	RIC	MUD/ PBSZT	MMF	Ja (°III)	Ja (moderat)	Nein	Nein	†	279	Progress
102	w	AML	54	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°II)	Ja (mild)	Nein	Nein	lebend	2478	-

Anhangstabelle 6: Patientenbezogene Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 6

Nr.	w/ m	Diagnose	Alter bei HSZT	Konditio- nierung	Spender /Quelle	GvHD- Prophylaxe (inkl. CSA)	aGvHD (Schwere- grad)	cGvHD (Schwere- grad)	CMV- Infektion	Steroid- refrak- tär	Status OS	OS in Tagen	Todes- ursache
103	m	MM	43	RIC	MUD/ PBSZT	MTX	Nein	Ja (schwer)	Nein	-	lebend	2409	-
104	m	CML	63	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°III)	Ja (schwer)	Nein	Nein	†	616	Infektion
105	m	MDS	65	RIC	mmUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°IV)	Nein	Nein	Ja	†	90	Infektion
106	m	NHL	51	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Nein	Nein	Ja	-	†	69	Progress
107	m	NHL	50	RIC	MUD/ PBSZT	MTX	Ja (°III)	Nein	Nein	Nein	†	30	Progress
108	w	AML	52	RIC	MRD/ PBSZT	MMF	Nein	Nein	Nein	-	lebend	2436	-
109	m	AML	51	RIC	mmUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°II)	Ja (moderat)	Ja	Nein	lebend	2392	-
110	m	ALL	60	RIC	mmUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°II)	Ja (mild)	Ja	Nein	†	824	Infektion
111	m	AML	22	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°II)	Nein	Nein	Nein	†	208	Progress
112	m	NHL	20	MAC	MRD/ PBSZT	MMF	Ja (°III)	Ja (moderat)	Nein	Nein	†	409	GvHD
113	m	AML	64	RIC	MUD/ KMT	MMF	Ja (°IV)	Nein	Nein	Ja	†	139	GvHD
114	m	ALL	45	MAC	MRD/ PBSZT	MMF	Ja (°I)	Ja (schwer)	Nein	Nein	†	2190	Infektion
115	w	AML	63	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°I)	Nein	Ja	Nein	lebend	2048	-
116	m	ALL	28	MAC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	168	-
117	m	CML	45	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Nein	Nein	Nein	-	lebend	2184	-
118	w	AML	44	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Nein	Nein	Ja	-	†	856	Rezidiv
119	m	CML	28	RIC	MUD/ KMT	MTX/ATG	Ja (°I)	Ja (moderat)	Ja	Nein	lebend	2196	-

Anhangstabelle 7: Patientenbezogene Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 7



Nr.	w/ m	Diagnose	Alter bei HSZT	Konditio- nierung	Spender /Quelle	GvHD- Prophylaxe (inkl. CSA)	aGvHD (Schwere- grad)	cGvHD (Schwere- grad)	CMV- Infektion	Steroid- refrak- tär	Status OS	OS in Tagen	Todes- ursache
120	w	AML	24	RIC	MUD/ PBSZT	MTX	Ja (°III)	Ja (mild)	Nein	Nein	lebend	1905	-
121	w	CML	19	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Ja (mild)	Ja	-	lebend	1344	-
122	m	CML	45	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°III)	Nein	Nein	Ja	†	116	Progress
123	m	AML	54	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Ja	-	†	90	Rezidiv
124	m	NHL	62	RIC	MUD/ KMT	MMF	Ja (°IV)	Nein	Nein	Ja	†	47	Infektion
125	m	MDS	55	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	1953	-
126	m	AML	69	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Ja	-	†	59	Infektion
127	w	AML	57	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	848	Rezidiv
128	w	ALL	64	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°III)	Ja (schwer)	Ja	Nein	†	263	Progress
129	m	ALL	19	MAC	mmUD/ PBSZT	MMF/ATG	Ja (°III)	Nein	Nein	Nein	lebend	2010	-
130	m	ALL	21	MAC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Ja (°II)	Nein	Ja	Nein	†	161	unbekannt
131	w	AML	37	MAC	MRD/ PBSZT	MMF	Ja (°III)	Ja (schwer)	Nein	Nein	lebend	324	-
132	w	NHL	41	RIC	mmUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	156	Progress
133	m	ALL	53	MAC	MUD/ PBSZT	MMF	Ja (°III)	Nein	Ja	Nein	†	164	Progress
134	w	AML	65	RIC	mmUD/ KMT	MMF/ATG	Nein	Nein	Ja	-	†	86	MOV
135	m	CML	40	RIC	mmUD/ KMT	MTX/ATG	Nein	Nein	Ja	-	lebend	1826	-
136	m	AML	27	RIC	mmUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°III)	Nein	Ja	Nein	lebend	1812	-

Anhangstabelle 8: Patientenbezogene Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 8

Nr.	w/ m	Diagnose	Alter bei HSZT	Konditio- nierung	Spender /Quelle	GvHD- Prophylaxe (inkl. CSA)	aGvHD (Schwere- grad)	cGvHD (Schwere- grad)	CMV- Infektion	Steroid- refrak- tär	Status OS	OS in Tagen	Todes- ursache
137	w	AML	66	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°III)	Nein	Ja	Ja	†	187	GvHD
138	m	AA	49	MAC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°I)	Nein	Nein	Nein	lebend	1769	-
139	m	AA	38	NMAC	MUD/ KMT	MTX	Nein	Nein	Ja	-	lebend	1606	-
140	w	MDS	58	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Ja (°III)	Nein	Nein	Nein	†	234	Infektion
141	w	NHL	49	RIC	MRD/ KMT	MTX	Nein	Nein	Nein	-	†	113	Progress
142	w	ALL	38	RIC	MRD/ PBSZT	MMF	Nein	Nein	Nein	-	lebend	1607	-
143	m	Myelo- sarkom	56	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Ja (°I)	Nein	Ja	Nein	†	168	Progress
144	w	AML	56	RIC	MRD/ PBSZT	MMF	Ja (°IV)	Nein	Nein	Ja	†	141	GvHD
145	m	AML	58	RIC	MUD/ PBSZT	MMF	Ja (°III)	Nein	Ja	Ja	†	81	MOV
146	m	AML	53	RIC	MRD/ PBSZT	MMF	Ja (°I)	Ja (mild)	Ja	Nein	lebend	1609	-
147	m	OMF	62	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Nein	Nein	Nein	-	lebend	1387	-
148	w	CLL	51	RIC	MRD/ PBSZT	MMF	Nein	Nein	Ja	-	lebend	1314	-
149	w	AML	71	RIC	MRD/ PBSZT	MMF/ATG	Ja (°IV)	Nein	Nein	Ja	†	122	Infektion
150	m	NHL	28	MAC	MUD/ PBSZT	MTX	Nein	Nein	Nein	-	lebend	1417	-
151	m	NHL	70	RIC	MUD/ PBSZT	MMF	Ja (°III)	Nein	Nein	Ja	†	87	Progress
152	w	AML	56	RIC	mmUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Ja	-	lebend	1448	-
153	m	AML	65	RIC	mmUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°II)	Ja (mild)	Ja	Nein	lebend	1519	-

Anhangstabelle 9: Patientenbezogene Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 9

Nr.	w/ m	Diagnose	Alter bei HSZT	Konditio- nierung	Spender /Quelle	GvHD- Prophylaxe (inkl. CSA)	aGvHD (Schwere- grad)	cGvHD (Schwere- grad)	CMV- Infektion	Steroid- refrak- tär	Status OS	OS in Tagen	Todes- ursache
154	m	NHL	49	RIC	MRD/ PBSZT	MMF	Nein	Nein	Ja	-	lebend	1309	-
155	w	PNET	29	MAC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	1280	-
156	m	NHL	55	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Ja (°I)	Nein	Ja	Nein	lebend	1222	-
157	w	AML	65	MAC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	123	Progress
158	m	NHL	21	MAC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	134	Infektion
159	m	ALL	24	RIC	MRD/ PBSZT	MTX	Nein	Ja (mild)	Nein	-	lebend	1317	-
160	m	AML	42	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°III)	Nein	Ja	Ja	†	101	GvHD
161	w	AA	47	RIC	MRD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	992	-
162	m	CLL	49	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Ja (°I)	Nein	Ja	Nein	lebend	1015	-
163	m	CLL	47	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Ja (°I)	Nein	Ja	Nein	lebend	1258	-
164	m	AML	49	RIC	MRD/ PBSZT	MMF/ATG	Ja (°I)	Nein	Nein	Nein	lebend	170	-
165	m	AML	56	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Ja	-	lebend	133	-
166	m	AML	57	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	1015	-
167	w	AML	56	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°I)	Nein	Nein	Nein	lebend	1122	-
168	m	MM	44	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	47	Infektion
169	w	AA	39	RIC	MUD/ KMT	MMF/ATG	Ja (°II)	Nein	Ja	Nein	lebend	1127	-
170	m	AA	55	RIC	MRD/ PBSZT	MMF	Nein	Nein	Ja	-	lebend	1079	-

Anhangstabelle 10: Patientenbezogene Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 10

Nr.	w/ m	Diagnose	Alter bei HSZT	Konditio- nierung	Spender /Quelle	GvHD- Prophylaxe (inkl. CSA)	aGvHD (Schwere- grad)	cGvHD (Schwere- grad)	CMV- Infektion	Steroid- refrak- tär	Status OS	OS in Tagen	Todes- ursache
171	m	ALL	43	MAC	MRD/ PBSZT	MTX	Nein	Nein	Nein	-	lebend	1309	-
172	m	AML	56	NMAC	MUD/ PBSZT	MMF	Nein	Nein	Ja	-	lebend	1280	-
173	m	AML	49	RIC	MRD/ PBSZT	MMF	Ja (°III)	Nein	Ja	Ja	†	1222	Infektion
174	m	AML	61	RIC	MRD/ PBSZT	MMF	Ja (°II)	Ja (moderat)	Ja	Nein	lebend	123	-
175	m	NHL	60	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	134	-
176	m	NHL	44	MAC	MRD/ PBSZT	MMF/ATG	Ja (°I)	Nein	Nein	Nein	†	1317	Rezidiv
177	w	MDS	54	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Ja (°IV)	Nein	Ja	Ja	†	101	Infektion
178	m	CLL	56	RIC	MRD/ PBSZT	MMF	Ja (°II)	Nein	Nein	Nein	lebend	992	-
179	w	MDS	44	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	1015	-
180	w	NHL	60	RIC	MRD/ PBSZT	MMF	Nein	Ja (mild)	Nein	-	†	1258	MOV
181	m	MDS	70	RIC	MRD/ PBSZT	MMF	Nein	Ja (mild)	Ja	-	lebend	170	-
182	w	ALL	26	MAC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	133	MOV
183	w	AML	57	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	1015	unbekannt
184	w	AML	48	RIC	MRD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Ja (mild)	Nein	-	lebend	1122	-
185	w	NHL	61	RIC	MRD/ PBSZT	MMF	Nein	Nein	Ja	-	lebend	47	-
186	m	MDS	57	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (°I)	Nein	Nein	Nein	lebend	1127	-
187	m	MPS	25	RIC	MRD/ PBSZT	MMF/ATG	Ja (°I)	Nein	Nein	Nein	lebend	1079	-

Anhangstabelle 11: Patientenbezogene Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 11

Nr.	w/ m	Diagnose	Alter bei HSZT	Konditio- nierung	Spender /Quelle	GvHD- Prophylaxe (inkl. CSA)	aGvHD (Schwere- grad)	cGvHD (Schwere- grad)	CMV- Infektion	Steroid- refrak- tär	Status OS	OS in Tagen	Todes- ursache
188	m	AML	59	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Ja	-	lebend	817	-
189	m	AML	50	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Nein	Ja	-	†	280	Progress
190	m	ALL	64	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Ja (k/A)	Nein	Nein	Ja	lebend	572	-
191	m	MM	48	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Ja (°I)	Ja (mild)	Nein	Nein	lebend	764	-
192	w	MDS	60	RIC	MUD/ PBSZT	MTX/ATG	Nein	Ja (moderat)	Nein	-	lebend	742	-
193	m	MPS	33	RIC	mmUD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Nein	Ja	-	lebend	223	-
194	w	CML	43	MAC	MRD/ PBSZT	MMF	Ja (°I)	Nein	Nein	Nein	lebend	690	-
195	w	CLL	57	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	657	-
196	w	MPS	59	RIC	mmUD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Nein	Nein	-	lebend	680	-
197	w	MDS	48	RIC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	35	Progress
198	m	AML	66	RIC	mmUD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	38	Infektion
199	w	NHL	43	MAC	MUD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Nein	Nein	-	†	11	Infektion
200	w	M Hodgkin	30	RIC	mmUD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Ja (mild)	Nein	-	lebend	518	-
201	m	NHL	53	RIC	mmUD/ PBSZT	MMF/ATG	Nein	Nein	Ja	-	lebend	653	-

Anhangstabelle 12: Patientenbezogene Details zu Transplantation, GvHD und Überleben; Teil 12

## 9 Danksagung

Besonders möchte ich Frau PD. Dr. med. I. Hilgendorf für die Vergabe dieses interessanten Themas, sowie Ihre fachliche Unterstützung bei der Erhebung der Daten danken. Vielen Dank für die tolle Betreuung und all Ihre damit verbundenen Mühen, Anregungen und Korrekturen, die die Fertigstellung dieser Arbeit erst möglich gemacht haben.

Herrn Prof. Dr. med. C. Junghanß danke ich für die Möglichkeit, dass ich diese Arbeit in der von ihm geleiteten Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin durchführen konnte.

[Weitere Danksagung für die Onlineversion gekürzt]

## 10 Lebenslauf

[Lebenslauf für die Onlineversion entfernt]

## 11 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Thema „Prophylaxe der Graft-versus-Host-Erkrankung: Cyclosporin A in Kombination mit Methotrexat oder mit Mycophenolat-Mofetil – eine vergleichende Analyse“ selbstständig verfasst und keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel verwendet habe.

Ich habe bisher weder diese noch eine andere Arbeit als Dissertation an einer in- oder ausländischen Fakultät vorgelegt.

Rostock, Juli 2017

Maximilian Dübbers